

S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

Kurzversion 1.0 - März 2018
AWMF-Registernummer: 018-032OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Kurzversion.....	5
1.1.	Herausgeber	5
1.2.	Federführende Fachgesellschaften	5
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	5
1.4.	Kontakt.....	5
1.5.	Zitierweise	5
1.6.	Besonderer Hinweis	6
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	6
1.8.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	7
1.9.	Verwendete Abkürzungen.....	7
2.	Einführung.....	8
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	8
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellungen	8
2.1.2.	Adressaten.....	9
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	9
2.2.	Grundlagen der Methodik	9
3.	Initial- und Verlaufsdiagnostik, Stadieneinteilung und Prognoseverfahren	10
3.1.	Initialdiagnostik und Diagnosesicherung der CLL.....	10
3.1.1.	Klinische Parameter	11
3.1.2.	Labordiagnostik (peripheres Blut)	12
3.1.3.	Histologie und Zytologie.....	16
3.1.4.	Bildgebung	16
3.2.	Stadieneinteilung der CLL	17
3.2.1.	Indikationsstellung	17
3.2.2.	Klinische Stadieneinteilung nach Binet	18
3.2.3.	Klinische Stadieneinteilung nach Rai	18
3.2.4.	Prognosescore	19
3.3.	Verlaufsdiagnostik bei nicht behandlungsbedürftiger CLL	20
3.3.1.	Indikationsstellung	21
3.3.2.	Klinische Parameter	21
3.3.3.	Labordiagnostik (peripheres Blut)	21
3.3.4.	Bildgebung	22
3.4.	Diagnostik bei klinischer Progression oder Rezidiv mit Therapieindikation	22
3.4.1.	Indikationsstellung	22
3.5.	Verlaufsdiagnostik nach Behandlungsbeginn	24
3.6.	Psychoonkologische Diagnostik.....	25

3.6.1. Grundlagen der psychoonkologischen Diagnostik.....	25
3.6.2. Psychoonkologisches Screening.....	25
3.7. Tabellarische Übersicht u Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- Verlaufsdagnostik einer CLL.....	27
4. Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie	29
4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen	29
4.2. Therapie der CLL mit del(17p)/TP 53 Mutation	30
4.3. Therapie jüngerer/fitter versus älterer/unfitter & komorbider Patienten	30
4.3.1. Therapie fitter versus unfitter Patienten.....	30
4.3.2. Alter	31
4.3.3. Kritische Diskussion des ECOG	31
4.4. Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten	31
4.4.1. Asymptomatische Binet A- und Binet B- Patienten	32
4.5. Stellenwert der Erhaltungstherapie	32
4.5.1. Rituximab	32
4.5.2. Alemtuzumab	32
4.5.3. Lenalidomid	32
4.6. Stellenwert MRD-getriggelter Therapie	33
5. Neue Substanzen.....	33
6. Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung.....	34
6.1. Definition und Diagnostik.....	34
6.2. Rezidivtherapie.....	35
7. Besondere Diagnostik bei älteren Patienten mit oder ohne Komorbidität.....	38
8. Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL.....	38
9. Stellenwert der Richter-Transformation.....	39
10. Therapie der Autoimmunzytopenie.....	41
11. Supportivtherapie und palliative Maßnahmen	44
12. Zeitplan und Umfang der Nachsorge	47
12.1. Nachsorge	47
13. Tabellenverzeichnis.....	49

14. Literatur	50
15. Anlagen	55
15.1. Beteiligte Fachgesellschaften und Personen	55
15.2. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)	58
15.2.1. Evidenzbewertung nach GRADE	59
15.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung	60
15.2.3. Expertenkonsens (EK)	61
15.2.4. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	61

1. Informationen zu dieser Kurzversion

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)



1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie, Kurzversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 018-032OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Die Leitlinie ist in allen ihren Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum

Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Kurzversion der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/>)
- AWMF (www.leitlinien.net)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

1.9. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CT	Computertomographie
DKG	Deutschen Krebsgesellschaft
DKH	Deutschen Krebshilfe
EK	Expertenkonsens
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
ICD	International Classification of Diseases
MRD	minimal residual disease, minimale Resterkrankung
n.a.	Nicht anwendbar: Die Qualität der Evidenz wurde mit GRADE-Systematik bewertet. Eine Darstellung der Ergebnisse war in einer Spalte nicht möglich. Für die Bewertung der Qualität der Evidenz wird auf die Langversion verwiesen.
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RR	Relatives Risiko

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellungen

Das primäre Ziel der S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch im Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Die CLL ist die häufigste Form einer bösartigen Neubildung des lymphatischen Systems in den westlichen Nationen. Sie ist für 25% aller Leukämien verantwortlich und tritt vor allem im höheren Lebensalter auf. Die Erkrankung ist durch ein wechselhaftes klinisches Erscheinungsbild und eine stark variierende Prognose gekennzeichnet. Einige Patienten haben über Jahre keine oder nur minimale Symptome, die keiner Behandlung bedürfen sowie eine normale Lebenserwartung. Andere Patienten hingegen weisen bereits bei Diagnosestellung oder kurz darauf Symptome auf und sterben trotz einer Chemotherapie innerhalb weniger Jahre. Für Patienten in prognostisch günstigen Stadien sollen Akut- und Langzeittoxizitäten wie Sekundärneoplasien minimiert werden, Patienten in den ungünstigeren Stadien sollen frühzeitig durch verbesserte diagnostische Verfahren identifiziert und wirksameren Therapien zugeführt werden, um die Heilungsrate und das Gesamtüberleben zu verbessern.

Diverse Fragestellungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des CLL-Patienten werden kontrovers diskutiert und entsprechend unterschiedlich in der Patientenversorgung umgesetzt. Die S3-Leitlinie und die damit verbundene Evaluation der derzeit verfügbaren Evidenz sind essentiell für die langfristige und kontinuierliche Qualitätsoptimierung bei der Versorgung von Patienten mit einer CLL.

Folgende beispielhafte Fragestellungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Patienten mit CLL werden kontrovers diskutiert und unterschiedlich in der Patientenversorgung umgesetzt:

- Diagnostik und prognostische Marker für die Therapieentscheidung
- Wahl der Erstlinientherapie
- Wahl der Rezidivtherapie
- Wahl neuer Substanzen
- Therapie älterer Patienten
- Stellenwert der Stammzelltransplantation
- Therapie der Richter-Transformation
- Therapie der Autoimmunzytopenie
- Supportivtherapie
- Zeitplan und Umfang der Nachsorge

Mittels der Beantwortung der Fragen zu diesen Themen werden in der S3-Leitlinie richtungsweisende Standards etabliert. Auf diesem Weg soll die Qualität der Versorgung verbessert werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen.

2.1.2. Adressaten

Die Empfehlungen dieser S3-Leitlinie richten sich an:

- Ärzte der ambulanten und stationären Versorgung
- Medizinische Fachgesellschaften
- Patienten
- Organisationen der Patientenberatung
- Selbsthilfegruppen
- Qualitätssicherungseinrichtungen
- Kostenträger
- Gesundheitspolitische Entscheidungsträger

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf kann ein Amendement erstellt werden. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden.

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

3. Initial- und Verlaufsdiagnostik, Stadieneinteilung und Prognoseverfahren

3.1. Initialdiagnostik und Diagnosesicherung der CLL

Die Indikation zur Initialdiagnostik ergibt sich aus dem klinischen, labormedizinischen oder bildgebenden Verdacht auf eine CLL, ein malignes Lymphom oder eine andere hämatologische Neoplasie. Hierzu zählen typischerweise eine ätiologisch unklare Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie, konstitutionelle Symptome, eine ätiologisch unklare Autoimmunzytopenie (z. B. Autoimmunhämolyse) sowie eine persistierende Lymphozytose.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.1.	Bei einer ätiologisch nicht anderweitig erklärbaren persistierenden Lymphozytose (>50% der Leukozyten oder >5 G/l) und/oder einer Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie und/oder Autoimmunzytopenie soll eine CLL-Diagnostik durchgeführt werden.		EK	
3.2.	Folgende Untersuchungsverfahren sollen bei der Initialdiagnostik der CLL zur Anwendung kommen: <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese, • körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung, • maschinelles Blutbild (mindestens Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl), • mikroskopisches Differentialblutbild, • Immunphänotypisierung des peripheren Blutes. 		EK	
3.3.	Folgende Untersuchungen sollten bei der Initialdiagnostik einer CLL durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Chemie • direkter Antiglobulintest • Abdomensonographie 		EK	
3.4.	Folgende Untersuchungsverfahren können bei der Initialdiagnostik einer CLL zur Anwendung kommen: <ul style="list-style-type: none"> • Röntgen-Thorax oder Computertomographie (CT)/Magnetresonanztomographie (MRT) • zytologische und/oder histologische Untersuchung des Knochenmarks oder Lymphknoten • Erhebung von zyto- und molekulargenetischen Merkmalen oder Serummarkern 		EK	

3.1.1. Klinische Parameter

3.1.1.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Zur Initialdiagnostik einer CLL soll die Krankengeschichte erhoben werden und eine umfassende körperliche Untersuchung erfolgen. Bei der Patientenbefragung sind zurückliegende bösartige Erkrankungen und deren Therapie, an einer CLL oder anderen Malignomen erkrankte Familienangehörige sowie eine Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung oder Chemikalien (z. B. Benzolverbindungen) zu erheben. Ferner sollte der Patient gezielt nach der Art und Häufigkeit von Infekten und dem Vorliegen konstitutioneller Symptome (sogenannte B-Symptomatik: nicht-intendierter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ während der vergangenen 6 Monate, starker Nachtschweiß ohne Hinweis auf einen Infekt, Temperaturerhöhung $>38,0^{\circ}\text{C}$ ohne Hinweis auf einen Infekt, körperliche Abgeschlagenheit bei Alltagsverrichtungen) [1] befragt werden.

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung soll neben einem allgemeinen internistischen Status insbesondere eine mögliche Lymphadenopathie (vergrößerte Lymphknoten $> 1\text{ cm}$) an folgenden beidseitigen Lokalisationen dokumentiert werden: zervikal (hierzu zählen im engeren Sinn die Bereiche nuchal/okzipital, prä-/retroauriculär, zervikal, submandibulär, supra-/infraklavikulär, oropharyngeal bzw. Waldeyerscher Rachenring), axillär und inguinal. Ferner sollen die Milz- und Lebergröße klinisch abgeschätzt und dokumentiert werden. Als gängiges und repräsentatives Maß gilt hier der tastbare Abstand zwischen kaudalem Organrand und Rippenbogen in der Medioklavikularlinie. Da die Qualität der Lymphknoten- und insbesondere der Milz- und Leberuntersuchung abhängig von Untersucher und individuellen Patientenfaktoren ist (z. B. erschwert bei adipösen Patienten), sollte die Ausdehnung darstellbarer Lymphknoten und insbesondere von Leber/Milz zusätzlich sonographisch bestimmt werden (siehe 3.1.4.1).

3.1.1.2. Bewertung des Allgemeinzustandes und der körperlichen Aktivität

Der Allgemeinzustand und die körperlichen Aktivität des Patienten im Alltag können mit Hilfe des ECOG-Scores objektiviert werden (Tabelle 1) [2]. Die Evaluation der körperlichen Fitness des Patienten zur Abschätzung der tolerierbaren Therapieintensität sollte erst zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung erfolgen (siehe Abschnitt 3.4).

Tabelle 1: Allgemeinzustandsabschätzung der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Kategorie	Beschreibung
0	Vollständig aktiv. Fähig, alle Tätigkeiten wie vor Erkrankungsbeginn ohne Einschränkungen auszuüben.
1	Bei anstrengenden körperlichen Tätigkeiten eingeschränkt. Nicht-hospitalisiert und fähig leichte oder sitzende Arbeiten zu verrichten (z.B. leichte Hausarbeiten, Büro-tätigkeiten).
2	Nicht-hospitalisiert und zur vollständigen Selbstversorgung fähig, jedoch unfähig, jegliche Arbeiten zu verrichten. Mehr als 50% der Wachzeit aktiv.
3	Nur eingeschränkt zur Selbstversorgung in der Lage. Mehr als 50% der Wachzeit sitzend oder liegend.
4	Vollständig eingeschränkt. Unfähig zur Selbstversorgung. Vollständig an Stuhl oder Bett gebunden.
5	Tod

3.1.2. Labordiagnostik (peripheres Blut)

3.1.2.1. Blutbilduntersuchung

Beim Verdacht auf eine CLL soll eine Blutbilduntersuchung durchgeführt werden, welche mindestens folgende Parameter umfasst: Leukozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Thrombozytenzahl. Ferner soll eine vollständige maschinelle Leukozytendifferenzierung mit einer absoluten und relativen Quantifizierung der Lymphozyten erfolgen. Die maschinelle Leukozytendifferenzierung kann jedoch aufgrund der Größenvariabilität bzw. der veränderten Granularität der CLL-Zellen im Vergleich zu normalen Lymphozyten nicht möglich oder ungenau sein. In jedem Fall soll eine mikroskopische Zelldifferenzierung anhand von Blutaussstrichen durchgeführt werden, bei der im Rahmen der Lymphozytencharakterisierung insbesondere der diagnostisch relevante Anteil von Prolymphozyten ermittelt wird [1]: Übersteigt dieser Anteil 55% der Lymphozyten, liegt eine B-Prolymphozytenleukämie (B-PLL) vor. Die Retikulozyten sollen maschinell oder mikroskopisch zur Bestimmung der Knochenmarksreserve und insbesondere bei Vorliegen einer Anämie bestimmt werden.

3.1.2.2. Immunphänotypisierung

Für die Diagnosestellung einer CLL ist der Nachweis einer klonalen B-Zell-Population mit charakteristischem Immunphänotyp obligat. Die Diagnose soll daher primär durch eine Immunphänotypisierung der Lymphozyten aus peripherem Blut gestellt werden [1]. Falls eine Diagnosesicherung aus dem peripheren Blut nicht möglich ist, kann bei weiterbestehendem Verdacht auf eine CLL eine zytologische und/oder histologische Untersuchung des Knochenmarks, eines vergrößerten Lymphknoten oder einer extranodalen Verdachtsläsion sowie die Erhebung zyto- und molekulargenetischer Merkmale erfolgen.

Folgende Antigene bzw. Oberflächenmerkmale sind mittels Immunphänotypisierung auf den Lymphozyten zu untersuchen: CD5, CD19, CD20, CD22, CD23, CD79b, FMC7 und

slgM. Weitere informative Antigene, insbesondere zum Klonalitätsnachweis und zur Abgrenzung gegen verwandte Entitäten sind: kappa, lambda, CD10, CD43, CD200 und ROR1. Eine typische CLL liegt bei folgendem Expressionsmuster vor: CD5+, CD19+, CD20-/dim, CD23+, CD79b-/dim, FMC7-/dim und slgM-/dim. Hierbei bezeichnet „-/dim“ eine fehlende (<20% der untersuchten Zellen) oder schwache (niedrige Fluoreszenzintensität) Expression des betreffenden Antigens. In der Regel weisen CLL-Zellen eine Leichtkettenrestriktion sowie eine Expression von CD43, CD200 und ROR1 auf, wobei diese Antigene jedoch auch auf verwandten Lymphomen exprimiert werden können. Eine CD10-Expression findet sich in der Regel nicht auf CLL-Zellen [3-5].

In uneindeutigen Fällen sollte die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer CLL in Anlehnung an den Score nach E. Matutes (modifiziert nach E. J. Moreau) errechnet werden (Tabelle 2) [6, 7]. 92% der CLL-Fälle weisen einen Punktwert von 4-5 auf und nur 6% der CLL-Fälle weisen einen Punktwert von 3 auf. Bei einem Punktwert von 0-2 ist das Vorliegen einer CLL hochgradig unwahrscheinlich.

Tabelle 2: Immunphänotypischer Score der CLL nach Matutes bzw. Moreau

Antigenexpression	Punkte
CD5 positiv (+)	1
CD23 positiv (+)	1
CD22 oder CD79b schwach (dim)	1
slgM schwach (dim)	1
FMC7 schwach (dim) oder negativ (-)	1

Durch die Ermittlung der absoluten Lymphozytenzahl in der Blutbilduntersuchung und des relativen Anteils monoklonaler B-Zellen per Immunphänotypisierung kann die absolute Zahl monoklonaler B-Zellen errechnet werden. Für die Diagnose einer CLL sind mindestens 5 G/l (entspricht 5.000/ μ l) monoklonale B-Zellen erforderlich. Wird dieser Wert nicht erreicht, sollten differentialdiagnostisch eine monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL), ein kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL) oder andere lymphoproliferative Erkrankungen in Betracht gezogen werden [8].

Die Marker CD38 und ZAP70 haben als prognostische Parameter Bedeutung erlangt [9, 10], für die Diagnosestellung der CLL sind sie jedoch nicht erforderlich.

3.1.2.3. Klinische Chemie, Immunerologie

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sollten orientierende Laboruntersuchungen veranlasst werden, um wesentliche Organfunktionsstörungen (z. B. eine eingeschränkte Nierenfunktion) und CLL-assoziierte Phänomene (z. B. Autoimmunhämolyse, Antikörpermangelsyndrom) aufzudecken und deren Entwicklung im Verlauf beurteilen zu können. Besonderen Stellenwert als Parameter der sogenannten „klinischen Chemie“ haben hierbei Kreatinin, Gamma-Glutamyltransferase (γ GT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Bilirubin, Harnsäure, Haptoglobin, und die Laktatdehydrogenase (LDH). Die quantifizierende Untersuchung der Serum-Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) kann auf ein Antikörpermangelsyndrom im Rahmen der CLL hinweisen. Der direkte Antiglobulintest (direkter Coombs-Test) sollte zum Ausschluss einer

Autoimmunhämolyse ergänzt werden. Die vorgenannten Tests sollen jedoch spätestens vor Einleitung einer Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 3.4) [11].

Erhöhte Werte der Serumparameter Beta-2-Mikroglobulin (β 2MG) und Thymidinkinase (TK) werden als unspezifische Tumormarker mit einer ungünstigen Prognose der CLL assoziiert [12]. Für die Diagnosestellung der CLL sind sie nicht aussagekräftig. Ihre Bestimmung in der Initialdiagnostik kann in klinisch begründeten Fällen und/oder bei bereits vorliegender Therapiebedürftigkeit erfolgen (siehe Einsatz von Prognosescores, Abschnitt 3.2.4, und Vorgehen bei Progression/Rezidiv mit Behandlungsbedürftigkeit, Abschnitt 3.4).

3.1.2.4. Zytogenetik

Bei der CLL können zytogenetische Untersuchungen an den neoplastischen Zellen durchgeführt werden. Diese erlauben Aussagen zu strukturellen und/oder numerischen Veränderungen des Chromosomensatzes. Die CLL selber weist keine für die Diagnosestellung informativen Chromosomenveränderungen auf [13].

Zur Diagnosestellung kann eine zytogenetische Untersuchung erforderlich sein, wenn der differentialdiagnostische Verdacht auf Vorliegen einer verwandten Erkrankung mit distinkter Chromosomenveränderung besteht (z. B. Mantelzelllymphom mit t(11;14)(q13;q32)).

Bei gesicherter Diagnose der CLL sind zytogenetische Untersuchungen in der Initialdiagnostik nur in klinisch begründeten Fällen und/oder bei bereits vorliegender Therapiebedürftigkeit indiziert (siehe Einsatz von Prognosescores, Abschnitt 3.2.4, und Vorgehen bei Progression/Rezidiv mit Behandlungsbedürftigkeit, Abschnitt 3.4.)

3.1.2.4.1. Karyotypisierung/Chromosomenbandenanalyse

Unter einer Karyotypisierung/Chromosomenbandenanalyse wird eine vollständige Untersuchung des Chromosomensatzes einer Zellpopulation auf numerische und strukturelle Abweichungen verstanden. Hierfür ist eine kurzzeitige Kultivierung der zu untersuchenden Zellen mit anschließender Metaphasenarretierung notwendig. Bei der CLL sollte hierfür als Ausgangsmaterial peripheres Blut (bevorzugtes Antikoagulum: Heparin) genommen werden, Knochenmarkaspirat eignet sich jedoch ebenfalls. Gemäß internationaler methodischer Standards wird angestrebt mindestens 20 Metaphasen zu analysieren. Wird eine durchgehende klonale Aberration nachgewiesen, ist eine Untersuchung von zumindest 10 Metaphasen ausreichend. Das Untersuchungsergebnis ist nach der aktuellen ISCN-Nomenklatur (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) anzugeben.

3.1.2.4.2. Floreszenz-in-situ-Hybridisierung

Bei der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) werden einzelne Chromosomenloci (informative Loci in der CLL siehe Kapitel 3.4.3.2 der Langversion) mit fluoreszenzmarkierten Hybridisierungssonden untersucht. Bei der CLL sollte hierfür als Ausgangsmaterial peripheres Blut genommen werden, Knochenmarkaspirat eignet sich jedoch ebenfalls. Die Untersuchung wird an Interphasen durchgeführt, was keine vorherige Kultivierung notwendig macht. Gemäß internationaler methodischer Standards sollen mindestens 100 Interphasen analysiert werden. Das Untersuchungsergebnis ist nach der aktuellen ISCN-Nomenklatur (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) anzugeben.

3.1.2.5. Molekulargenetik

3.1.2.5.1. Gezielte Mutationsanalysen und Klonalitätsnachweis

Zur Molekulargenetik gehört die gezielte Erhebung des somatischen Mutations- oder Aberrationsstatus bestimmter Gene, welche in der CLL pathologisch verändert sein können.

Hierfür werden ausgewählte Genregionen mittels spezifischer Oligonukleotide (Primer) und der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) von genomischer DNA oder cDNA amplifiziert und die erzielten Amplifikate durch Sequenzierung üblicherweise durch die Kettenabbruchmethode nach Sanger analysiert [14]. Diesem Verfahren wird eine Sensitivität von 10-20% zugeschrieben. Alternativ kommen Chromatographie-basierte Methoden sowie Sequenziertechniken der neueren Generation zum Einsatz, deren Sensitivität je nach Gen und Methodik deutlich höher ist (bis $\leq 0,01\%$). Die Untersuchungen können an peripherem Blut, Knochenmarkaspirat oder anderweitigem CLL-Zell-haltigen Flüssigmaterial (z. B. Liquor, Aszites) durchgeführt werden.

Die CLL weist nach aktuellem Erkenntnisstand keine krankheitsspezifischen Mutationen oder Aberrationen bzw. Fusionsstranskripte auf. Der genetische Mutationsstatus der variablen Regionen der schweren Immunglobulinketten (IGHV, mutiert versus unmutiert in ca. 50% der Fälle) hat prognostische, jedoch keine diagnostische Aussagekraft [10, 15]. Durch gezielte oder genomweite Sequenzierung konnten in den letzten Jahren eine Vielzahl von zusätzlichen Mutationen in Genen wie ATM, BIRC3, MYD88, NOTCH1, SF3B1, TP53 u. a. nachgewiesen werden. Dabei hat auch der Mutationsstatus dieser Gene vorwiegend prognostische und keine diagnostische Bedeutung [16].

Molekulargenetische Mutationsanalysen sind daher in der Initialdiagnostik nur in begründeten Ausnahmefällen oder bei bereits vorliegender Therapiebedürftigkeit indiziert (siehe Einsatz von Prognosescores, Abschnitt 3.2.4, und Vorgehen bei Progression/Rezidiv mit Behandlungsbedürftigkeit, Abschnitt 3.4), oder wenn eine Sicherung der CLL Diagnose und Abgrenzung von anderen Lymphomentitäten notwendig ist.

So kann der qualitative Nachweis eines klonalen VDJ-Genrearrangements der schweren Immunglobulinketten (IGH) des B-Zell-Rezeptors bei Diagnosestellung hilfreich sein, um eine monoklonale B-Zell-Erkrankung zu beweisen, sofern der Immunphänotyp nicht ausreichend aussagekräftig ist oder untersucht werden kann (z. B. im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik bei extranodaler Manifestation in serösen Körperflüssigkeiten wie Liquor oder Aszites). Dieser Klonalitäts-Nachweis sollte bei Bedarf gemäß der BIOMED-2 Konsensus-Empfehlungen erbracht werden [17].

Falls eine individuelle Prognoseabschätzung z. B. mittels eines Prognosescores erfolgen soll, kann die Erhebung des somatischen IGHV- und TP53-Mutationsstatus gemäß aktueller Empfehlungen der European Research Initiative on CLL (ERIC) durchgeführt werden (siehe Kapitel 3.4.3.5 der Langversion). Der IGHV-Mutationsstatus ist als überwiegend stabiler Parameter im Krankheitsverlauf der CLL zu bewerten. Eine einmalige Analyse zur Kategorisierung IGHV-mutiert versus -unmutiert ist daher in der Mehrzahl der Patienten ausreichend.

3.1.2.5.2. Genomik

Die in 3.1.2.5.1 beschriebene gezielte Untersuchung von CLL-DNA bzw. cDNA auf Mutationen bzw. Aberrationen ist bereits als Teil der Genomik bei CLL aufzufassen. Genomik im engeren Sinn, also die genomweite Untersuchung auf genetische Veränderungen der

Leukämiezellen, ist aktuell Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen und hat bisher keine Bedeutung bei der Initialdiagnostik der CLL.

3.1.2.5.3. Keimbahndiagnostik bei familiär gehäufter CLL

Für Verwandte ersten Grades von CLL-Patienten ist das Risiko ebenfalls an einer CLL zu erkranken ca. 8,5fach erhöht [18]. Daher sollte speziell bei jungen CLL-Patienten eine Familienanamnese gezielt im Hinblick auf das Vorkommen von CLL erhoben werden. Sollte eine Häufung von CLL-Erkrankungen in der Familie vorliegen, ist eine Vorstellung bei einem Humangenetiker zu diskutieren, um zu evaluieren, ob Untersuchungen zur Analyse von Keimbahnmutationen indiziert sind. Mehrere Varianten in Genen, die mit einer Prädisposition für CLL assoziiert sind, wurden bereits beschrieben [19-23].

3.1.3. Histologie und Zytologie

Falls eine Diagnosesicherung aus dem peripheren Blut nicht möglich ist, kann bei weiterbestehendem Verdacht auf eine CLL eine zytologische und/oder histologische Untersuchung des Knochenmarks, eines vergrößerten Lymphknoten oder auch einer extranodalen Verdachtsläsion sowie die Erhebung zyto- und molekulargenetischer Merkmale erfolgen. Sofern die Diagnose einer CLL durch Immunphänotypisierung der Lymphozyten aus peripherem Blut sichergestellt werden kann, ist eine histopathologische Untersuchung eines Lymphknotens, des Knochenmarks oder anderen Gewebes im Rahmen der Initialdiagnostik nicht erforderlich. Sie kann jedoch in Zweifelsfällen zur Abgrenzung einer CLL gegen verwandte Lymphome oder zur Diagnostik bei Verdacht auf Richter-Transformation oder einen möglicherweise extranodalen Befall angezeigt sein. Grundsätzlich soll jedoch eine zytologische Differenzierung des peripheren Blutes (siehe 3.1.2.1) erfolgen, um den diagnostisch relevanten Anteil von Prolymphozyten zu bestimmen: Übersteigt dieser 55 % der Lymphozyten, liegt eine B-Prolymphozytenleukämie (B-PLL) vor.

3.1.4. Bildgebung

Der Einsatz bildgebender Verfahren bei der Initialdiagnostik der CLL wurde bislang nicht ausreichend evaluiert. Die Diagnosestellung der CLL erfolgt maßgeblich über den körperlichen Untersuchungsbefund sowie Laboruntersuchungen des peripheren Blutes.

Sofern eine Bildgebung durchgeführt wird, werden gemäß dem Vorgehen bei der klinischen Untersuchung und der Bestimmung des klinischen Stadiums Lymphknoten >1 cm als vergrößert gewertet. Während und nach einer Behandlung werden hingegen nur Lymphknoten >1,5 cm als vergrößert gewertet. Bei der Bewertung von Leber und Milz sind die Körpergröße und eventuelle Begleiterkrankungen des Patienten zu berücksichtigen, üblicherweise wird die Milz bis zu einer Größe von 12 cm als nicht pathologisch vergrößert bewertet.

3.1.4.1. Sonographie

Die Sonographie sollte als einfach verfügbare und strahlenfreie Untersuchung zur Objektivierung einer vergrößerten Leber (Querdurchmesser in der Medioklavikularlinie [MCL]) und Milz (Messung des Längsdurchmessers von einem Pol zum anderen und Querdurchmesser am Hilus) eingesetzt werden. Des Weiteren eignet sie sich in Ergänzung zum Tastbefund zur Darstellung und Ausmessung vergrößerter Lymphknoten (Messung der Längs- und Querachse) in zugänglichen Regionen des Kopf-Hals-Bereiches, der Axillen und der Leisten. Auch intraabdominale bzw. retroperitoneale Lymphome, welche sich gewöhnlicherweise nicht oder nur bei starker Vergrößerung ertasten lassen, können im Ultraschall detektierbar sein.

Der Nachteil der Ultraschalluntersuchung ist, dass die Ergebnisse untersucherabhängig und eingeschränkt reproduzierbar sind.

3.1.4.2. Konventionelle Radiographie und Schnittbildgebung

Die Durchführung einer Röntgen-Thorax-Untersuchung oder einer Computertomographie (CT) von Hals, Thorax, Abdomen und Leistenregion ist bei der Initialdiagnostik der CLL üblicherweise nicht nötig, sie kann aber bei speziellen Fragestellungen, z. B. bei Verdacht auf klinisch symptomatische, aber sonographisch nicht gut darstellbare Lymphommanifestationen oder im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden. Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Röntgenkontrastmittel kann eine CT durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) ersetzt werden, allerdings sollte die Untersuchungsmodalität (Sonographie, CT oder MRT) möglichst nicht zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten gewechselt werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

3.1.4.3. Positronenemissionstomographie (PET)

Die FDG (2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose) PET-Untersuchung hat keinen Stellenwert in der Initialdiagnostik der CLL. Ausschließlich bei Verdacht auf eine Richter-Transformation (Transformation in ein hochmalignes Lymphom) kann das FDG PET hilfreich sein, um die Lymphknotenregion mit der höchsten Stoffwechselaktivität zu identifizieren und dort eine Probe zur histologischen Sicherung zu entnehmen (siehe Vorgehen bei Progression/Rezidiv mit Behandlungsbedürftigkeit, Abschnitt 3.4 und Leitlinie Kap. 9 Stellenwert der Richter-Transformation) [24, 25].

3.2. Stadieneinteilung der CLL

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.5.	Nach Diagnosesicherung einer CLL soll eine klinische Stadieneinteilung nach Binet oder Rai erfolgen.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.6.	Eine individuelle Prognoseabschätzung kann anhand von Prognosescores durchgeführt werden.	0	1a	

3.2.1. Indikationsstellung

Das klinische Stadium beschreibt die Ausbreitung der CLL in den unterschiedlichen Lymphknoten-Regionen und den sekundären immunologischen Organen Leber und Milz sowie im Knochenmark (angezeigt durch das Vorliegen einer Anämie oder Thrombozytopenie).

Die heute gebräuchlichen Stadieneinteilungen nach Binet und Rai (siehe 3.2.2 und 3.2.3) wurden in den 1970er und 1980er Jahren basierend auf klinischen Daten ohne Einschließen von Befunden einer Bildgebung etabliert. Sie berücksichtigen klinisch ertastete Vergrößerungen von Lymphknoten (> 1 cm), Leber oder Milz sowie Werte des Blutbildes. Die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut ist für die Stadieneinteilung jedoch nicht relevant.

Da das klinische Stadium zusammen mit dem Vorliegen von Symptomen über die Einleitung einer Therapie entscheidet, soll es bei jeder Vorstellung des Patienten bestimmt werden. Hierzu ist lediglich eine körperliche Untersuchung des Lymphknotenstatus, der Leber und Milz, sowie die Analyse eines Blutbildes notwendig; eine Bildgebung ist nicht erforderlich. Die Bestimmung des klinischen Stadiums ist also sehr einfach und kostengünstig.

3.2.2. Klinische Stadieneinteilung nach Binet

Die in Europa gebräuchliche Stadieneinteilung nach Binet beschreibt abhängig von der Anzahl betroffener Lymphknoten-Regionen und dem Vorliegen einer Anämie/Thrombozytopenie drei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose (siehe Tabelle 3) [26].

In historischen Untersuchungen wird das mediane Überleben von Patienten im Binet Stadium A mit über 10 Jahren, im Stadium Binet B mit 5 bis 7 Jahren und im Stadium Binet C bei Vorliegen einer Anämie oder Thrombozytopenie mit 2,5 bis 3 Jahren angegeben, allerdings ist aufgrund der weiteren Entwicklung der Behandlungsoptionen und auch der Supportivtherapie von einer deutlichen Verbesserung dieser Zeiten auszugehen.

Tabelle 3: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981)

Stadium	Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen (in der klinischen Untersuchung tastbar vergrößert)*	Hämoglobin [g/dl]	Thrombozyten [G/l]
A	< 3	≥ 10,0	≥ 100,0
B	≥ 3	≥ 10,0	≥ 100,0
C	irrelevant	< 10,0	< 100,0

*definierte Lymphknotenregionen sind hier zervikale Lymphknoten (hierunter werden occipitale/nuchale, submandibuläre, zervikale, supraklavikuläre, infraklavikuläre, präauriculäre, retroauriculäre und/oder oropharyngeale Lymphknoten als eine Region betrachtet) Lymphknoten, axilläre Lymphknoten, inguinale Lymphknoten, sowie Leber, Milz.

3.2.3. Klinische Stadieneinteilung nach Rai

Das in den USA verwendete Staging-System nach Rai berücksichtigt ebenso wie das Staging-System nach Binet das Vorliegen einer Lymphadenopathie, Hepato-/Splenomegalie und von Anämie oder Thrombozytopenie [27, 28]. Im Gegensatz zum Binet-Staging-System werden fünf Gruppen unterschieden und es wird ein Hämoglobin-Wert <11,0 g/dl anstatt <10,0 g/dl als Grenzwert für das Vorliegen einer relevanten Anämie verwendet. Die initial fünf prognostischen Gruppen wurden allerdings später ebenfalls zu drei Gruppen zusammengefasst; dabei wurden die Rai-Stadien III und IV als „high-risk“, die Stadien I und II als „intermediate risk“ und das Stadium 0 als „low risk“ deklariert. Die mittleren Überlebenszeiten dieser drei Gruppen entsprechen in historischen Kohorten jenen der drei Binet-Stadien.

Tabelle 4: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Rai (1975)

Stadium	Lymphadenopathie	Hepato- oder Splenomegalie	Hämoglobin [g/dl]	Thrombozyten [G/l]
0	keine	keine	≥ 11,0	≥ 100,0
I	≥ 1	keine	≥ 11,0	≥ 100,0
II	irrelevant	≥ 1	≥ 11,0	≥ 100,0
III	irrelevant	irrelevant	< 11,0	≥ 100,0
IV	irrelevant	irrelevant	irrelevant	< 100,0

3.2.4. Prognosescore

Bedingt durch die biologisch-molekulare Heterogenität der CLL werden innerhalb einzelner klinischer Stadien deutlich unterschiedliche klinische Verläufe beobachtet. Eine Vielzahl von Prognosefaktoren wurde bislang identifiziert, welche CLL-Patienten mit prognostisch günstigem und ungünstigem Krankheitsverlauf differenzieren [12]. Um den individuellen Verlauf besser vorhersagen zu können, wurde von einem internationalen Konsortium ein systematischer Prognoseindex entwickelt, in den sowohl molekulare als auch klinische/biologische Parameter einfließen und entsprechend ihrer prognostischen Bedeutung mit einer Punktzahl gewichtet werden (Internationaler Prognostischer Index, CLL-IPI, Tabelle 5) [29]. Allerdings besitzt die Einteilung des Patienten in eine bestimmte prognostische Gruppe, ebenso wie das Ergebnis der einzelnen zu bestimmenden Prognosefaktoren bisher häufig keine klinische Konsequenz. Es wird empfohlen, die Bestimmung des CLL-IPI Scores daher nur in klinisch begründeten Fällen und/oder bei Therapiebedürftigkeit anzuwenden. Es sollte verhindert werden, dass es bei Patienten, bei welchen die Diagnose CLL gestellt wurde, aber keine Behandlung erforderlich ist, zu einer weiteren Verunsicherung durch ungünstige Ergebnisse bei der Bestimmung von Prognosefaktoren kommt.

Tabelle 5: Internationaler CLL-Prognoseindex (Variablen)

Unabhängiger Risikofaktor	Ausprägung	Punktwert
TP53 Status	Deletiert oder mutiert	4
IGHV-Mutationsstatus	unmutiert	2
Serum-β2-Mikroglobulin	> 3,5 mg/L	2
Klinisches Stadium	Rai I-IV oder Binet B-C	1
Alter	>65 Jahre	1

Tabelle 6: Internationaler CLL-Prognoseindex (Risikogruppen)

Risikogruppe	Gesamtpunktwert	Gesamtüberleben nach 5 Jahren [%]
Niedriges Risiko	0 - 1	93,2
Mittleres Risiko	2 - 3	79,3
Hohes Risiko	4 - 6	63,3
Sehr hohes Risiko	7 - 10	23,3

3.3. Verlaufsdiagnostik bei nicht behandlungsbedürftiger CLL

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.7.	Bei nicht behandlungsbedürftiger CLL bei Erstdiagnose sollten in Abhängigkeit von Klinik und Progression der Erkrankung Verlaufskontrollen im ersten Jahr alle 3 bis 6 Monate und in den folgenden Jahren in 3- bis 12-monatigen Abständen erfolgen. Bei Verdacht auf eine baldige Progression der Erkrankung oder eine baldige Therapiebedürftigkeit können diese Intervalle verkürzt werden.		EK	
3.8.	Folgende Untersuchungen sollten bei Patienten mit nicht-behandlungsbedürftiger CLL durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung • maschinelles Blutbild (mindestens Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl) • Differentialblutbild (maschinell oder mikroskopisch) • Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums 		EK	
3.9.	Folgende zusätzliche Untersuchungen können bei Patienten mit nicht-behandlungsbedürftiger CLL durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • klinische Chemie • Retikulozyten und Haptoglobin • Bildgebung mittels Röntgen-Thorax, Sonographie oder CT/MRT 		EK	

3.3.1. Indikationsstellung

Nach Diagnosestellung einer CLL ist in vielen Fällen zunächst keine Behandlung notwendig, sondern es erfolgt zunächst ein abwartendes Vorgehen (sogenanntes „watch & wait“). Die Patienten sollten in Abhängigkeit vom individuellen Patientenprofil und der Krankheitsdynamik in 3- bis 12-monatlichen Intervallen zur Verlaufsbeurteilung wieder einbestellt werden (siehe Leitlinie Kap. 12 Zeitplan und Umfang der Nachsorge).

Auch nach einer erfolgreichen Behandlung der CLL wird nach Regeneration des Blutbildes und Abklingen eventueller Toxizitäten ähnlich verfahren.

Falls sich aus den hier genannten Untersuchungen Hinweise auf eine klinische Progression oder ein Rezidiv mit Therapiebedürftigkeit ergeben, sind weitere Untersuchungen entsprechend Abschnitt 3.4 zu ergänzen.

Im Falle einer im Verlauf zweifelhaften Diagnose oder Verdacht auf eine Transformation in eine höhermaligne Erkrankung oder einen klinisch relevanten extranodalen Befall sollte eine Diagnosesicherung entsprechend den Empfehlungen in Abschnitt 3.1

3.3.2. Klinische Parameter

3.3.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei jeder Wiedervorstellung des Patienten sollte eine Anamnese bezüglich des Vorliegens von B-Symptomen (nicht-intendierter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ während der vergangenen 6 Monate, starker Nachtschweiß ohne Hinweis auf einen Infekt, Temperaturerhöhung $>38,0^{\circ}\text{C}$ ohne Hinweis auf einen Infekt, körperliche Abgeschlagenheit bei Alltagsverrichtungen) und anderen CLL-assoziierten Komplikationen (z. B. Infektneigung) erfolgen. In regelmäßigen Abständen, etwa alle 3 bis 12 Monate, und bei Hinweis auf Veränderungen, wie z. B. eine vom Patienten beklagte Zunahme der Lymphadenopathie, sollte eine klinische Untersuchung aller peripheren Lymphknotenstationen (siehe 3.1.1.1) und eine Leber- und Milzgrößenabschätzung erfolgen.

3.3.2.2. Stadieneinteilung

Bei jeder Verlaufsuntersuchung sollte eine Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums nach Binet oder Rai erfolgen (siehe Abschnitt 3.2). Der Übergang in ein höhergradiges Stadium (insbesondere in ein Stadium Binet C oder Rai III/IV) kann Therapiebedürftigkeit anzeigen.

3.3.3. Labordiagnostik (peripheres Blut)

3.3.3.1. Blutbilduntersuchung, klinische Chemie, Immunserologie

Bei den Verlaufsuntersuchungen alle 3 bis 12 Monate, sowie bei Bedarf auch früher, sollte eine Laborkontrolle mit Bestimmung eines Blutbildes (mindestens Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten) und Differenzierung der Leukozyten erfolgen. Sofern eine maschinelle Differenzierung der Leukozyten erfolgreich möglich ist, ist ein mikroskopisches Differentialblutbild nicht zwingend erforderlich.

Einen besonderen Stellenwert in der Bewertung der Krankheitsdynamik sowie Stellung einer Therapieindikation hat die Lymphozytenverdoppelungszeit (LDT). Für deren Abschätzung sollten mindestens an drei verschiedenen Zeitpunkten erhobene Lymphozyten-Absolutwerte aus dem peripheren Blut herangezogen werden.

Bei Verlaufsuntersuchungen alle 3 bis 12 Monate ohne Hinweis auf eine Krankheitsprogression kann auf die Bestimmung weiterer Laborparameter verzichtet werden.

Bei klinischer Indikation (z. B. neu aufgetretene Beschwerden) können weitere orientierende Laboruntersuchungen der „klinischen Chemie“ durchgeführt werden, um wesentliche Organfunktionen und die Krankheitsaktivität zu überprüfen. Besonderen Stellenwert haben hierbei: Serum-Kreatinin, Gamma-Glutamyltransferase (γ GT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Bilirubin, und Harnsäure, Haptoglobin und Laktatdehydrogenase (LDH). Im Fall einer rasch fortschreitenden Anämie kann die Bestimmung der Retikulozyten, der Hämolyseparameter im Serum (LDH, Haptoglobin, Bilirubin direkt/indirekt) sowie des direkten Antiglobulintests (Coombs Test) zur Erkennung einer Autoimmunhämolyse beitragen. Die quantitative Bestimmung der Serum-Immunglobuline kann bei gehäuften Infekten zur Feststellung eines behandlungsbedürftigen Antikörpermangelsyndroms führen (siehe Leitlinie Kapitel 11).

3.3.4. Bildgebung

Bei Verlaufsuntersuchungen bei nicht behandlungsbedürftiger CLL ohne wesentliche Krankheitsprogression ist eine apparative Diagnostik im Regelfall nicht notwendig.

Bei Verdacht auf eine in der klinischen Untersuchung nicht ausreichend erfasste Krankheitsprogression bzw. ein Rezidiv, bei klinisch unklaren Symptomen oder Laborwertveränderungen können bildgebende Verfahren (z. B. Röntgen-Thorax, Sonographie oder CT/MRT) zur Ursachendiagnostik zum Einsatz kommen.

3.4. Diagnostik bei klinischer Progression oder Rezidiv mit Therapieindikation

3.4.1. Indikationsstellung

Ergibt sich aus der Verlaufsbeobachtung der Nachweis einer Erkrankungsprogression oder eines Erkrankungsrezidives mit Behandlungsbedürftigkeit bzw. der Notwendigkeit einer Therapieeinleitung oder -änderung, soll eine umfassende Diagnostik erfolgen. Zum Zeitpunkt des tatsächlichen Therapiebeginnes sollten die erforderlichen Untersuchungen und deren Ergebnisse nicht älter als vier Wochen sein. Die Bestimmung des TP53-Deletions- und Mutationsstatus sollte maximal 12 Wochen vor Therapiebeginn erfolgen. Des Weiteren soll die Diagnose CLL zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung gesichert sein, ansonsten ist die Diagnostik entsprechend zu komplettieren (siehe Abschnitt 3.1, z. B. durch Wiederholung der Immunphänotypisierung, Durchführung einer zytogenetischen Untersuchung zum Ausschluss einer $t(11;14)(q13;q32)$ als Hinweis auf ein Mantelzelllymphom, und/oder histologische Untersuchung einer Knochenmarks- oder Lymphknotenbiopsie).

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.10.	Bei klinischer Progression oder Rezidiv mit gestellter Therapieindikation sowie vor jedem Therapiebeginn oder einer Therapieänderung soll zeitnah eine umfassende Diagnostik durchgeführt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.11.	<p>Folgende Untersuchungsverfahren sollen bei klinischer Progression oder Rezidiv mit gestellter Therapieindikation sowie vor jedem Therapiebeginn oder einer Therapieänderung zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung • Bestimmung der Komorbidität und des gesundheitlichen Allgemeinzustandes • maschinelles Blutbild • mikroskopisches Differentialblutbild • klinische Chemie • Virusserologie (CMV, HBV, HCV, HIV, VZV) • Bestimmung des TP53-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del(17)(p13) und TP53-Mutationsanalyse) • Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums 		EK	
3.12.	<p>Folgende Untersuchungen sollten bei klinischer Progression oder Rezidiv mit gestellter Therapieindikation sowie vor jedem Therapiebeginn oder einer Therapieänderung zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FISH-Untersuchung hinsichtlich del(11)(q22.3) • Erhebung des IGHV-Mutationsstatus • Bestimmung von Serummarkern (β2MG, TK) • Abdomensonographie 		EK	
3.13.	<p>Folgende Untersuchungsverfahren können bei klinischem Hinweis auf einen therapiebedürftigen Progress bzw. ein Rezidiv zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterte FISH-Untersuchung (del(6)(q21~q23), del(13)(q14), +12)) • Karyotypisierung/Chromosomenbandenanalyse • Basisuntersuchung oder Materialasservierung für spätere Diagnostik einer minimalen Resterkrankung (MRD) • Bildgebung mittels Röntgen-Thorax oder CT/MRT • Berechnung des CLL-IPI Scores • Direkter Antiglobulintest 		EK	

3.5. Verlaufsdiagnostik nach Behandlungsbeginn

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.14.	Während der Behandlung sollen in regelmäßigen Abständen Untersuchungen zur frühzeitigen Erkennung von Therapienebenwirkungen und zur Evaluation des Behandlungserfolges erfolgen. Frequenz und Art der Untersuchungen hängen von individuellem Patientenrisiko und der gewählten Therapie ab.		EK	
3.15.	Nach Abschluss der Behandlung soll eine Überprüfung des Behandlungserfolges (Staging) mit folgenden Untersuchungen erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • körperlicher Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus, Leber- und Milzgrößenabschätzung • maschinelles Blutbild (mindestens Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl) • mikroskopisches Differentialblutbild • klinische Chemie zur Erfassung von Nierenfunktion, Leberfunktion, Elektrolythaushalt, Immunglobulinstatus • Bestimmung des klinischen Stadiums 		EK	
3.16.	Nach Abschluss der Behandlung sollte zur Überprüfung des Behandlungserfolges (Staging) eine Abdomensonographie durchgeführt werden.		EK	
3.17.	Nach Abschluss der Behandlung kann zur Überprüfung des Behandlungserfolges (Staging) eine Röntgenuntersuchung des Thorax, CT oder MRT zur Anwendung kommen.		EK	
3.18.	Nach Abschluss der Behandlung kann bei Erreichen einer mindestens partiellen Remission eine durchflusszytometrische Untersuchung zum Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) angeboten werden.		EK	
3.19.	Eine molekulargenetische MRD-Bestimmung sollte derzeit nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.20.	<p>Nach Abklingen der Therapienebenwirkungen und erfolgter hämatopoetischer Regeneration sollten im ersten Jahr mindestens 3- bis 6-monatliche Nachsorgen mit folgenden Untersuchungen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus, Leber- und Milzgrößenabschätzung • maschinelles Blutbild (mindestens Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl) • maschinelles und/oder mikroskopisches Differentialblutbild • Bestimmung des klinischen Stadiums 		EK	

3.6. Psychoonkologische Diagnostik

Screening bei Erstdiagnose

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.21.	Bei Erstdiagnose der CLL soll ein Screening auf psychische Belastungen anhand geeigneter psychometrischer Instrumente mit validen Schwellenwerten erfolgen.		EK	

3.6.1. Grundlagen der psychoonkologischen Diagnostik

Grundlage der psychoonkologischen Versorgung ist der neue internationale Qualitätsstandard der Onkologie, der die vollständige Integration des psychosozialen Bereiches in die Krebstherapie vorsieht [30]. Evidenzbasierte Leitlinien dienen der Umsetzung dieses neuen Standards in der psychoonkologischen Versorgung [31]. Die psychoonkologische Versorgungspraxis wird auf Basis leitliniengestützter psychoonkologischer Versorgungsprogramme erbracht, in denen die Maßnahmen der psychoonkologischen Diagnostik, Indikation, Intervention und Evaluation dargelegt sind. Die psychoonkologischen Versorgungsmaßnahmen der Diagnostik und Indikation bestehen aus einem strukturierten Prozess des Screenings psychosozialer Probleme und Bedürfnisse von Krebspatienten sowie klinisch relevanter psychischer Belastungen und der Einleitung gestufter psychoonkologischer Interventionen. Die Darlegung des psychoonkologischen Versorgungsprogramms erfolgt in Form eines in die bio-medizinische Krebstherapie integrierten psychoonkologischen Behandlungspfades [32, 33]. Grundsätzlich richten sich die Empfehlungen zur psychoonkologischen Diagnostik an der **S3 Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“** erstellt unter Federführung der Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft [31].

3.6.2. Psychoonkologisches Screening

Zum psychoonkologischen Screening werden Instrumente und Verfahren eingesetzt, deren Gütekriterien und Praktikabilität gesichert sind. Zur Erfassung der psychosozialen Problem- und Bedürfnislage wird eine Kombination aus einer 1-Item-Belastungsskala

inclusive einer Checkliste – zu körperlichen, emotionalen, sozialen und spirituellen Problemen und Bedürfnissen – empfohlen [34]. Zur Erfassung klinisch relevanter psychischer Belastungen werden psychometrische Verfahren empfohlen, die ein gesichertes Screening auf Angst und Depression erlauben [35].

Zum Screening behandlungsrelevanter psychosozialer Probleme und klinisch relevanter psychischer Belastungen wird die Angabe von Schwellenwerten als erforderlich angesehen, die eine Indikation zur weitergehenden psychoonkologischen Versorgung erlauben. Tabelle 12 gibt Schwellenwerte für 1-Item-Skalen (Distress-Thermometer [36]) sowie die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS [37]) wieder.

Tabelle 7: Schwellenwerte für den klinischen Einsatz validierter Screeninginstrumente

Risikogruppe	Belastungsgrad	Schwellenwerte		
		1-Item-Skala (Range 0-10)	HADS-A/D	HADS-G
RG III	hoch	-	11-21	22-42
RG II	moderat	4-10	8-10	15-21
RG I	gering	0-3	0-7	0-14

HADS-A/D: Einzelskalen Angst oder Depression; HADS-G: Gesamtskala Angst und Depression

3.7. Tabellarische Übersicht u Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- und Verlaufsdagnostik einer CLL

Tabelle 8: Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- und Verlaufsdagnostik einer CLL

	Erstdiagnose	Verlauf	vor Therapie	Während /nach Therapie
Klinische Parameter				
Anamnese	X	X	X	X
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X
Stadienbestimmung	X	X	X	X
Komorbiditätsbestimmung			X	
Psychoonkologische Diagnostik	X*			
Labordiagnostik (peripheres Blut)				
Maschinelles Blutbild inkl. Retikulozyten	X	X	X	X
Mikroskopisches Differentialblutbild	X		X	X§
Immunphänotypisierung	X		((X))*	
Klinische Chemie	(X)	(X)	X	X/((X))
Virusserologie bzw. - Monitoring (CMV, HBV, HCV, HIV, VZV)			X§§	X##
FISH del(17p13) und TP53-Mutationsstatus			X	
FISH del(11q22.3),			(X)	
FISH del(13)(q14), del(6)(q21~23), +12			((X))	
Serummarker (TK1, β2MG)			(X)	
IGHV-Mutationsstatus+			(X)+	
Direkter Antiglobulintest (Coombs-Test)	(X)		((X))	((X))
Chromosomenbandenanalyse (Karyotypisierung)			((X))	
MRD-Diagnostik (Zytometrie oder Molekulargenetik)			((X))	((X))#
Histologie und Zytologie				
Lymphknotenhistologie*	((X))*		((X))*	((X))*
Knochenmarkhistologie und	((X))*		((X))*	((X))*

	Erstdiagnose	Verlauf	vor Therapie	Während /nach Therapie
-zytologie*				
Bildgebung				
Sonographie	(X)	((X))	(X)	(X)
Röntgen-Thorax	((X))	((X))	((X))	((X))
CT oder MRT	((X))	((X))	((X))	((X))
FDG PET/CT**	((X))**	((X))**	((X))**	((X))**
<p>X: soll; (X): sollte; ((X)): kann; ¶: beim ärztlichen Diagnose-/Aufklärungsgespräch nach gesicherter Diagnose der CLL; *: zur Differentialdiagnostik und/oder Nachweis einer hochmalignen Transformation; **: Ausschließlich bei Verdacht auf Richter-Syndrom zur Identifizierung einer FDG-anreichernden Läsion mit hoher Stoffwechselaktivität für gezielte Biopsieentnahme; §: maschinelle Differenzierung ausreichend falls möglich; §§: CMV-Serologie vor Therapie nur bei erhöhtem Reaktivierungsrisiko unter immunsuppressiver Therapie, z. B. mit Alemtuzumab. #: nur sinnvoll nach Erzielen einer mindestens partiellen Remission; ##: bei erhöhtem Risiko oder Vorliegen einer reaktivierten Viruserkrankung, z. B. durch CMV, HBV. +: eine einmalige Bestimmung des IGHV-Mutationsstatus ist im Krankheitsverlauf ausreichend.</p>				

4. Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie

4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.1.	<p>Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik oder bei Übergang in Stadium Binet C.</p> <p>Im Stadium Binet A und B gelten mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie: [1]</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten; extreme Schwäche; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß) • rasch zunehmende Knochenmarkinsuffizienz (zunehmende Anämie und/oder Thrombozytopenie) • Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Corticosteroide anspricht • Massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen) Symptome verursachende oder progrediente Splenomegalie • Massive (> 10 cm im Längsdurchmesser) oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen • Progrediente Lymphozytose mit > 50 % über einen zweimonatigen Zeitraum oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von > 30G/L 		EK	
4.2.	Bei Gabe von FC und CD20-Antikörper oder Bendamustin und CD20-Antikörper oder Chlorambucil und CD20-Antikörper sollten 6 Zyklen angeboten werden, wenn die Therapie von dem Patienten vertragen wird.		EK	
4.3.	Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus sollten keine Zeichen einer aktiven und unkontrollierten Infektion mehr bestehen.		EK	
4.4.	Bei Auftreten von schweren Infektionen, bzw. schweren Zytopenien unter der Therapie, welche durch die verzögerte Erholung zu einer Verzögerung des nächsten Zyklus nach den oben genannten Kriterien führen, soll eine Dosisreduktion der Chemotherapie um mindestens 25% während des nächsten Therapiezyklus erfolgen.		EK	
4.5.	Im Verlauf kann eine weitere Dosisreduktion erfolgen, wobei eine Unterschreitung der Chemotherapiedosis unter 50 % nicht sinnvoll ist und die Therapie in diesem Falle abgebrochen werden soll .		EK	
4.6.	Eine Chemoimmuntherapie (unter der Berücksichtigung der Kontraindikationen für Antikörper-Therapien) soll einer alleinigen Chemotherapie vorgezogen werden.	A	n.a.*	[38-42]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.7.	Eine Chemoimmuntherapie soll basierend auf der Gabe eines CD20-Antikörpers sein.	A	n.a.*	[43-45]

4.2. Therapie der CLL mit del(17p)/TP 53 Mutation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.8.	Allen Patienten mit CLL und del(17p)/TP 53 Mutation sollen, sofern eine Studie hierzu vorhanden ist und keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern, die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden.		EK	
4.9.	Patienten mit del(17p)/TP 53 Mutation sollte, sofern nicht in klinischen Studien, in der Erstlinientherapie der Btk-Kinaseinhibitor Ibrutinib angeboten werden. Patienten, die nicht geeignet für Ibrutinib sind, kann alternativ eine Therapie mit Idelalisib und Rituximab oder Venetoclax angeboten werden.	B	n.a.*	[46-49]

4.3. Therapie jüngerer/fitter versus älterer/unfitter & komorbider Patienten

4.3.1. Therapie fitter versus unfitter Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.10.	Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation bis maximal 65 Jahre soll als Erstlinientherapie eine intensivere Chemoimmuntherapie bestehend aus dem Purinanalogon Fludarabin, dem Alkylans Cyclophosphamid und dem CD20-Antikörper Rituximab (FCR) angeboten werden. Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation über 65 Jahre soll als Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Bendamustine und dem CD20-Antikörper Rituximab (BR) angeboten werden.	A	n.a.*	[38, 39, 50]
4.11.	Älteren oder komorbiden Patienten sollen weniger intensive Chemoimmuntherapien, bestehend aus Chlorambucil in Kombination mit einem CD20-Antikörper (Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) oder alternativ Bendamustin und CD20-Antikörper, angeboten werden.	A	n.a.*	[40-42, 51]

4.3.2. Alter

Das Alter des Patienten ist in mehreren Risikoscores als prognostisch unabhängiger Faktor bestätigt, (siehe Kapitel: Prognosefaktoren)[52] [53-55]. Allerdings ist nicht in allen Scores die Komorbidität und Fitness des Patienten berücksichtigt worden. Die körperliche Belastbarkeit des einzelnen Patienten und damit die mögliche Exposition gegenüber verschiedenen Therapieregimen kann unabhängig vom numerischen Alter sehr stark variieren. Daher wird die Unterscheidung zwischen Patienten, welche für eine intensivere Therapie noch geeignet sind oder nicht nach der Einschätzung der Fitness bzw. besser nach einem geriatrischen Score oder gar Assessment vorgenommen (siehe Kapitel 7 Besondere Diagnostik bei älteren Patienten mit oder ohne Komorbidität).

Dennoch spielt auch das rein numerische Alter bzgl. der möglichen Exposition gegenüber intensiveren Chemoimmuntherapien eine Rolle. In der CLL 10-Studie fand sich bei einem Cut-off von 65 Jahren eine deutlich erhöhte Rate an Nebenwirkungen, wohingegen verschiedene Cut-offs zur Anzahl und/oder Schwere der Komorbiditäten hier keine gute Differenzierung ergaben [50].

4.3.3. Kritische Diskussion des ECOG

Der Score der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wird zur Beurteilung des Leistungsstatus eines Tumorpatienten weltweit in der Hämatologie und Onkologie verwendet. Auch wenn der ECOG Status in einem der bei der CLL evaluierten Prognosecores als unabhängiger Faktor identifiziert wurde [54], ist der ECOG Status eines Patienten zur Einschätzung bzgl. der Therapieintensität nur bedingt geeignet. Durch das Vorhandensein von durch die CLL bedingten B-Symptomen oder Müdigkeit kann der ECOG-Status eines Patienten vor Therapiebeginn beeinträchtigt sein und sich anschließend wieder deutlich bessern.

Ca. 78 % der Patienten haben vor Therapiebeginn einen reduzierten ECOG von 1 oder größer [56]. Im klinischen Alltag wird der ECOG zwar gehäuft zu einer Entscheidung bzgl. der Wahl des Therapieregimes und Dosisreduktion einer Therapie herangezogen, jedoch gibt es keine Daten dazu, in wie viel Prozent der Fälle ein reduzierter Allgemeinzustand auf CLL-spezifische Symptome oder auf Begleiterkrankungen zurückzuführen ist.

4.4. Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.12.	Bei asymptomatischen Hochrisikopatienten sollte mit der watch & wait Strategie fortgefahren werden.	B	n.a.*	
4.13.	Bei nur mäßiggradiger Thrombopenie oder Anämie kann trotz Vorliegen eines Stadium Binet C noch weiter abgewartet werden, wenn sich die Werte hierbei in den kurzfristigeren Kontrolluntersuchungen stabil halten.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.14.	Während die Hepatomegalie alleine in der Regel keine Therapieindikation darstellt, kann eine ausgeprägte Splenomegalie mit einer Milzvergrößerung > 6 cm unter dem Rippenbogen eine Therapieindikation darstellen.		EK	
4.15.	Sofern allein B-Symptome als Indikation für den Therapiebeginn vorhanden sind, soll eine differenzialdiagnostische Abwägung, insbesondere von Infektionen bzw. gastrointestinalen, endokrinologischen und metabolischen Erkrankungen, erfolgen.		EK	
4.16.	Eine Therapie sollte begonnen werden, wenn Nachtschweiß länger als einen Monat besteht und für den Patienten Leidensdruck verursacht.		EK	
4.17.	Nach nicht ausreichend erfolgreicher systemischer Therapie kann die lokale Strahlenbehandlung von großen Lymphknoten im Einzelfall als Möglichkeit einer palliativen Therapie angesehen werden.		EK	

4.4.1. Asymptomatische Binet A- und Binet B- Patienten

Mehrere Phase III Studien haben gezeigt, dass die frühzeitige Therapie von asymptomatischen Patienten im frühen Stadium Binet mit Alkylanzien das Überleben nicht verlängert [57-59]. Ähnliche Daten liegen für eine Therapie mit Fludarabin oder auch die FCR Therapie vor [60, 61]. Ob der frühzeitige Beginn einer Therapie mit den neueren Substanzen von Nutzen ist, ist unklar und wird aktuell in klinischen Studien überprüft.

4.5. Stellenwert der Erhaltungstherapie

4.5.1. Rituximab

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.18.	Bei der CLL stellt eine Erhaltungs- oder Konsolidierungstherapie mit Rituximab keine Standardtherapie dar. Außerhalb klinischer Studien sollte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nicht durchgeführt werden.		EK	

4.5.2. Alemtuzumab

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils, der fehlenden Zulassung und der Optionen mit neueren Substanzen ist eine Erhaltungstherapie mit Alemtuzumab heute obsolet. In Ausnahmefällen, kann die Therapie über ein named patient Programm der Firma Clinigen eingesetzt werden.

4.5.3. Lenalidomid

Außerhalb klinischer Studien kann bisher keine Empfehlung zum Einsatz von Lenalidomid in dieser Indikation gegeben werden.

4.6. Stellenwert MRD-getriggelter Therapie

Daten zu einer MRD getriggerten Therapiedauer aus einer prospektiven, randomisierten Studie fehlen bisher. Aktuell wird in Phase II-Studien das Konzept der MRD-gesteuerten Konsolidierungstherapie überprüft.

5. Neue Substanzen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1.	<p>Allen Patienten soll, sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.</p> <p>Insbesondere bei Verfügbarkeit neuer Substanzen ist für Patienten mit mehreren Vortherapien oder ungünstigem Risikoprofil die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie sinnvoll.</p>		EK	
5.2.	<p>Neuere Substanzen, die in Phase-III-Studien als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Substanzen evaluiert wurden, wurden bereits in den Kapiteln 4 Erstlinientherapie und 6 Rezidivtherapie berücksichtigt und dort beschrieben. In diesem Kapitel werden weitere Kombinationstherapien und neue Substanzen dargestellt, zu denen zum Zeitpunkt der Erstellung des Kapitels (Dezember 2016) noch keine publizierten Phase-III-Studien-ergebnisse vorliegen, daher ist hier keine abschließende Bewertung möglich und somit wurden keine Statements erstellt (Abstracts des Kongresses der American Society of Hematology 2016 wurden berücksichtigt).</p>		EK	

Bezüglich neuer Substanzen in der Erstlinientherapie und Rezidivtherapie wird auf die Hintergrundtexte in der Langversion verwiesen.

6. Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

6.1. Definition und Diagnostik

Eine rezidierte Erkrankungssituation liegt vor, wenn nach Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission (CR, PR), die für mindestens 6 Monate nach Therapieende besteht, sich Zeichen einer progredienten Erkrankung zeigen. Eine refraktäre Erkrankungssituation besteht, wenn sich die Erkrankung bereits innerhalb von 6 Monaten nach dem Ende einer antileukämischen Therapie progredient zeigt oder es auf die Therapie kein Ansprechen im Sinne einer partiellen oder kompletten Remission gibt (z.B. lediglich stable disease [SD] oder Progress [PD]).

Für eine progrediente Erkrankung muss mindestens einer der folgenden Punkte erfüllt sein [1]:

1. Auftreten einer neuen Lymphknotenvergrößerung (> 1,5 cm), einer neuen Hepatosplenomegalie oder einer neuen CLL-Organinfiltration.
2. Zunahme einer bestehenden Lymphadenopathie um mindestens 50% bezogen auf den zuvor bestimmten, größten Durchmesser oder Zunahme einer bestehenden Hepatosplenomegalie um mindestens 50%.
3. Zunahme der Lymphozyten im peripheren Blut um mindestens 50% auf mindestens 5.000 B-Lymphozyten/ μ l.
4. Transformation der CLL-Erkrankung in ein aggressiveres Lymphom (Richter Syndrom).
5. Auftreten einer Zytopenie (Neutropenie, Anämie oder Thrombozytopenie) mit Ausnahme einer Autoimmun-Zytopenie, welche frühestens 3 Monate nach Abschluss einer Therapie auftritt und durch eine Infiltration des Knochenmarkes mit monoklonalen CLL-Zellen bedingt ist. Es gelten folgende Grenzwerte:
 - Abnahme des Hämoglobin-Wertes um mehr als 2 g/dl oder Abfall unter 10 g/dl
 - Abnahme der Thrombozyten um mehr als 50% oder Abfall unter 100.000/ μ l

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1.	Patienten mit einem Rezidiv soll , sofern eine passende klinische Studie verfügbar ist und keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern, die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie angeboten werden.		EK	
6.2.	Die Beurteilung der Response sollte frühestens 2 Monate nach Therapieende erfolgen. Wir verweisen auf das Kapitel 12 Zeitplan und Umfang der Nachsorge.		EK	
6.3.	Die Diagnostik-Untersuchungen sollen eine sorgfältige körperliche Untersuchung sowie ein Differential-Blutbild enthalten.		EK	
6.4.	In der klinischen Routine kann auf eine Knochenmarksbiopsie verzichtet werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.5.	Eine Knochenmarksbiopsie soll bei klinischer Indikation (z. B. V. a. Transformation, anhaltende Zytopenie) durchgeführt werden.		EK	
6.6.	Bei Behandlungsindikation im Rezidiv sollte eine bildgebende Untersuchung (Sonographie oder CT/MRT) zu Beginn der Therapie und abschließend zur Beurteilung des Therapieansprechens durchgeführt werden.		EK	
6.7.	Regelmäßige CT/MRT-Untersuchungen im Verlauf zur Detektion eines asymptomatischen Progresses sollten nicht durchgeführt werden.		EK	
6.8.	Es soll eine FISH-Untersuchung (del17p) und eine Untersuchung auf TP53-Mutation erfolgen.		EK	

6.2. Rezidivtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.9.	Analog zur Erstlinientherapie sollte dem Patienten eine Rezidivtherapie angeboten werden.		EK	
6.10.	Eine Chemoimmuntherapie soll einer Chemotherapie vorgezogen werden.	A	n.a.*	[44]
6.11.	Im Fall eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs (mehr als ein Jahr nach dem Ende der Chemotherapie bzw. mehr als zwei Jahre nach dem Ende einer Chemoimmuntherapie kann die Primärtherapie wiederholt werden.		EK	
6.12.	Alternativ zur Chemoimmuntherapie kann eine Therapie mit neuen Substanzen (z. B. Ibrutinib) erwogen werden.		EK	
6.13.	Im Falle eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs mit Nachweis einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation soll eine Therapie mit Ibrutinib oder eine Idelalisib-basierte Kombinationstherapie (mit Rituximab bzw. Ofatumumab) oder mit Venetoclax angeboten werden.	A	n.a.*	[48, 62] [63, 64] [65]
6.14.	Bei einem frühen Erkrankungsrezidiv oder einer refraktären Erkrankung ohne Deletion-17p oder TP53-Mutation sollte eine Therapie mit Ibrutinib oder eine Therapie mit einer Idelalisib-basierten Kombinationstherapie (mit Rituximab bzw. Ofatumumab) angeboten werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.15.	Bei einem frühen Erkrankungsrezidiv/refraktärer Erkrankung und Nachweis einer Deletion-17p oder TP53-Mutation soll eine Therapie mit Ibrutinib, eine Therapie mit Idelalisib und Rituximab oder Ofatumumab oder mit einer anderen neuen Substanz z. B. Venetoclax, dem Patienten angeboten werden.	A	n.a.*	[62-65]
6.16.	Bei einem Progress im Rezidiv unter einem Kinaseinhibitor (Ibrutinib/Idelalisib) sollte bei fortbestehender Therapieindikation eine Therapie mit Venetoclax erfolgen. Bei Unverträglichkeit kann auch die Therapieumstellung auf den jeweils anderen Kinaseinhibitor angeboten werden.		EK	
6.17.	Bei Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CLL, welche die Kriterien einer Hochrisiko-Erkrankung (Refraktarität/Frühprogress innerhalb von 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie und Nachweis einer Deletion-17p und/oder TP53-Mutation) erfüllt, sollte unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika wie Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten, bei Ansprechen auf eine Therapie mit Kinaseinhibitoren (Ibrutinib/Idelalisib) oder mit einer anderen neuen Substanz wie Venetoclax, die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation mit dem Patienten besprochen werden. Weitere Indikationen für die Stammzelltransplantation sind Therapieversagen unter Signalwegsinhibitoren in der Rezidivsituation, Therapieversagen unter oder Unverträglichkeit von zwei oder mehr Signalwegsinhibitoren, und die Richter-Transformation. Siehe Kapitel 8.		EK	
6.18.	Eine Behandlung mit Ibrutinib oder Idelalisib oder Venetoclax soll erst beendet werden, falls limitierende Nebenwirkungen oder ein Progress auftreten.		EK	
6.19.	Im Falle einer refraktären/rezidierten CLL-Erkrankung bei älteren/komorbiden Patienten soll unter Berücksichtigung der Krankheitscharakteristika (Deletion-17p/TP53-Mutation) der progressionsfreien Zeit sowie Art der Vortherapien eine Chemoimmuntherapie, eine Antikörper-Monotherapie, eine Therapie mit Idelalisib zusammen mit Rituximab bzw. Ofatumumab oder eine Therapie mit Ibrutinib angeboten werden.		EK	
6.20.	Zusätzlich zu den bereits benannten Therapieoptionen kann je nach Art und Schwere der Komorbidität auch eine Antikörper-Monotherapie angeboten werden.		EK	
6.21.	Bei der Wahl des Kinaseinhibitors sollen die Begleiterkrankungen und die Komedikation berücksichtigt werden.		EK	

Tabelle 9: EMA Zulassungsstatus ausgewählte Medikamente

Medikament	EMA Zulassungsstatus
Antikörper	
Ofatumumab	<ol style="list-style-type: none"> 1. Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin oder FC, die nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet sind. 2. Rezidivbehandlung von CLL-Patienten, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind. 3. Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten mit einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation/Rezidivbehandlung von CLL-Patienten, bei denen eine Chemoimmuntherapie nicht indiziert ist – jeweils in Kombination mit Idelalisib.
Obinutuzumab (in Kombination mit Chlorambucil)	1. Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten, die aufgrund Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.
Kinaseinhibitoren	
Ibrutinib	<ol style="list-style-type: none"> 1. Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten mit einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation 2. Rezidivbehandlung von CLL-Patienten, bei denen eine Chemoimmuntherapie nicht indiziert ist. 3. Rezidivbehandlung von CLL-Patienten in Kombination mit BR. 4. Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten ohne Deletion-17p (Anmerkung: Zulassung basiert auf Vergleich mit Chlorambucil; nur Patienten ≥ 65 Jahre wurden eingeschlossen)
Idelalisib (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten mit einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation (Anmerkung: aufgrund des Nebenwirkungsprofils sollte in dieser Indikation Ibrutinib bevorzugt werden) 2. Rezidivbehandlung von CLL-Patienten, bei denen eine Chemoimmuntherapie nicht indiziert ist.
BCL2-Inhibitor	
Venetoclax (ABT-199)	<p>Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.</p> <p>Venclyxto wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immunitherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.</p>

7. Besondere Diagnostik bei älteren Patienten mit oder ohne Komorbidität

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1.	Bei älteren CLL-Patienten (≥ 65 Jahre) <i>sollte</i> vor Therapiebeginn ein geriatrisches Assessment angestrebt werden mit dem Ziel, hinsichtlich der Auswahl einer antileukämischen Therapie sowie der Veranlassung einer geriatrischen Therapie die Entscheidungsgrundlage zu erweitern.		EK	
7.2.	Beim prätherapeutischen geriatrischen Assessment <i>sollten</i> insbesondere die Komorbidität, kognitive, lokomotorische und nutritive Defizite sowie Autonomiedefizite unter Verwendung dazu geeigneter Testinstrumente beziffert werden.		EK	
7.3.	Bei älteren CLL-Patienten (≥ 65 Jahre) <i>sollten</i> nur bei Vorliegen von klinischen Hinweisen auf Komorbiditäten und nicht routinemäßig vor Beginn einer Therapie ggf. weitere technisch-apparative Untersuchungen zur Erfassung von Organschäden vorgenommen werden.		EK	

8. Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.4.	Bei refraktären Krankheitsverläufen bei genetisch definierter Hochrisiko-Erkrankung einer CLL <i>sollte</i> eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.		EK	
8.5.	Bei Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen unter Ibrutinib oder Idelalisib (mit Rituximab oder Ofatumumab) in der Rezidivsituation <i>sollte</i> (erst nach einem erneuten Salvage-Versuch) eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.		EK	
8.6.	Die Konditionierung bei Patienten mit responsiver CLL <i>sollte</i> intensitäts-reduziert durchgeführt werden.		EK	
8.7.	Die Konditionierung bei Patienten mit refraktärer CLL <i>kann</i> mit myeloablativer Konditionierung erfolgen.		EK	
8.8.	Keine Studie konnte bisher einen Vorteil für eine spezifische RIC-Strategie bei der CLL nachweisen. Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien (Busulfan, Treosulfan, Cyclophosphamid) bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung <i>sollten</i> bevorzugt werden.		EK	
8.9.	Ein HLA-identischer Geschwisterspender <i>sollte</i> für eine allogene Stammzelltransplantation bei der CLL wann immer möglich bevorzugt werden.		EK	

9. Stellenwert der Richter-Transformation

Definition

Als Richter-Transformation (RT, Richter-Syndrom) bezeichnet man die histologische Transformation einer CLL in ein diffuses-großzelliges B-Zell Lymphom (DLBCL), klinisch gekennzeichnet durch raschen Krankheitsprogress mit aggressivem Verlauf. [66-72] Eine seltene Variante (1-5%) der RT ist die Entwicklung eines klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL), das im Vergleich zur klassischen RT eine günstigere Prognose aufweist [73-76]. Diese Form und die oft inkorrekt als RT bezeichnete Transformation anderer niedrig-maligner lymphoproliferativer Erkrankungen sollen hier nicht näher behandelt werden. Die Erstbeschreibung der RT erfolgte 1928 durch Maurice Richter [77]. Die Bezeichnung ‚Richter Syndrom‘ wurde 1964 durch P. Lortholary geprägt [78]. H. Stein et al. wiesen 1974 den B-Zell-Ursprung der RT nach [79]. Eine RT tritt bei 2-5% der Patienten mit CLL im Verlauf der Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenzrate von 0.5-1% auf [66, 67, 80].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.1.	Charakteristisch für eine Richter-Transformation sind eine systemische (B-)Symptomatik und eine schnelle Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Leitbefund ist dabei die rapide Vergrößerung einer nodalen oder extranodalen tumorösen Manifestation, oft als Verdopplung der größten Läsion innerhalb von 3 Monaten. Diese oder eine weitere Manifestation, die nicht der Exstirpation zugeführt wird, sollte als Index-Läsion für Verlaufsbeurteilungen verwendet werden.		EK	
9.2.	Zur exakten Bestimmung des Ausbreitungsstadiums und einer zur Biopsie geeigneten Manifestation soll eine CT/MRT durchgeführt werden.		EK	
9.3.	Während der Biopsiegewinnung kann zudem eine Sonographie und/oder eine CT als hilfreiche Steuerverfahren herangezogen werden.		EK	
9.4.	Ein FDG-PET/CT hat einen hohen negativen prädiktiven Wert. Wenn die Auswahl der zur Biopsie optimal geeigneten Läsion bei multifokalem Befall schwierig ist, sollte die FDG-PET/CT als Leitverfahren eingesetzt werden.		EK	
9.5.	Eine Richter-Transformation soll histologisch gesichert werden. Die histopathologische Diagnostik soll an der Biopsie eines Lymphknotens oder eines anderen befallenen Organs gestellt werden. Diese soll möglichst einen ganzen Lymphknoten bzw. ausreichendes Gewebematerial (z.B. größere Nadelbiopsie) umfassen. Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist nicht ausreichend.		EK	
9.6.	Die primäre Diagnose einer Richter-Transformation sollte durch einen Pathologen mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der Lymphom-Diagnostik gestellt bzw. bestätigt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.7.	Das immunhistochemische Panel sollte bei einer Richter-Transformation auch eine erneute CD20-Testung enthalten (therapeutische Zielstruktur).		EK	
9.8.	Es ist von klinischer Relevanz, ob sich die Richter-Transformation klonal aus der CLL ableiten lässt. Die Diagnostik soll daher eine molekulare Analyse der klonalen Verwandtschaft umfassen, sofern initiales Material der CLL vorhanden, weil darin wichtige differentialdiagnostische und prognostische Informationen enthalten sind.		EK	
9.9.	Bei der Behandlung einer Richter-Transformation soll man sich an der von aggressiven B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen orientieren.	A	4	[81]
9.10.	Abhängig von Vortherapien und Nebenwirkungsprofil sollten Anthrazyklin- (z.B. RCHOP) oder Platin-haltige Regime (z.B. OFAR) zum Einsatz kommen.	B	3	[82-86]
9.11.	Eine allogene Blutstammzelltransplantation kann Remissionsdauern und Überleben im Kontext der Richter-Transformation verlängern und soll geeigneten Patienten angeboten werden.	A	3	[87, 88]
9.12.	Eine allogene Blutstammzelltransplantation sollte in der Richter-Transformation primär konsolidierend durchgeführt werden.	B	3	[88]
9.13.	Bei fehlender Eignung zu einer allogenen Blutstammzelltransplantation oder bei fehlendem Spender kann eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt werden.	0	3	[88]
9.14.	Bezüglich weiterer Modalitäten wie den Substanzklassen der zielgerichteten Inhibitoren, Folgegenerationen von CD20-Antikörpern oder Immunzell-basierter Ansätze inklusive ihrer Kombination mit Chemotherapie ist noch keine abschließende Aussage zu treffen. Patienten mit einer Richter-Transformation soll , sofern eine passende klinische Studie verfügbar ist und keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern, die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie angeboten werden.		EK	

10. Therapie der Autoimmunzytopenie

Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) können im Verlauf der Erkrankung Zytopenien als Ausdruck von Autoimmungeschehen erleiden [89]. Autoimmunzytopenien beinhalten die Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA), die Autoimmunthrombozytopenie, die Pure Red Cell Anemia (PRCA) sowie die Autoimmungranulozytopenie. Am häufigsten treten die AIHA (7-10%) und die Autoimmunthrombozytopenie (1-5%) auf, PRCA und Autoimmunneutropenie sind deutlich seltener (<1%) [90, 91].

Für weiterführende Informationen siehe Langversion der Leitlinie.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.1.	Bei einem ungeklärten Hämoglobinabfall, insbesondere bei Patienten mit einem indolenten Verlauf der zugrundeliegenden CLL, sollte die Diagnose einer AIHA unter Berücksichtigung möglicher Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden.		EK	
10.2.	Bei V.a. eine autoimmunhämolytische Anämie sollte zusätzlich ein Coombs-Test sowie klinisch-chemische Laboruntersuchungen (unkonjugiertes Bilirubin, LDH, Haptoglobin) mit Bestimmung der Retikulozyten und Fragmentozyten durchgeführt werden.		EK	
10.3.	Bei einer ätiologisch unklaren Anämie sollten ein peripherer Blutaussstrich und eine Knochenmarkaspiration oder -biopsie durchgeführt werden.		EK	
10.4.	Bei Patienten mit einer bekannten CLL sollte bei jedem isolierten Thrombozytenabfall um die Hälfte im Vergleich zum Ausgangsbefund oder unter $100 \times 10^9/l$ im Blutbild das Vorliegen einer Autoimmunthrombozytopenie in Betracht gezogen werden.		EK	
10.5.	Bevor weitere Diagnostik durchgeführt wird, sollte im Heparin- oder Citratblut eine Pseudothrombopenie ausgeschlossen werden.		EK	
10.6.	Die Differentialdiagnosen sollen durch eine ausführliche Anamnese, eine körperliche und sonographische Untersuchung, eine klinisch-chemische Blutuntersuchung, einen peripheren Blutaussstrich, eine Knochenmarkaspiration oder -biopsie, eine virologische Testung und bakteriologische Untersuchungen ausgeschlossen werden.		EK	
10.7.	Bei Patienten mit symptomatischen CLL-assoziierten Autoimmunzytopenien (Blutungszeichen; symptomatische Anämie) sollte zunächst eine Therapie mit Prednisolon in einer Dosierung von 1- 1,5 mg / kg KG durchgeführt werden.	B	4	[92]
10.8.	Bei Autoimmunthrombozytopenie und Blutung Grad III-IV sollte zusätzlich polyvalentes Immunglobulin in einer Dosierung von 0,4 g/kg KG täglich über 2-5 Tage ggf. kombiniert mit Thrombozytenkonzentraten appliziert werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.9.	Bei Patienten mit Steroid-refraktärer symptomatischer Autoimmunzytopenie kann eine Therapie mit polyvalenten Immunglobulinen oder mit wöchentlichen Rituximabgaben (375mg/m ²) erwogen werden.	0	3	[93]
10.10.	Cyclosporin A (CSA) in einer Dosierung von 5-8 mg/kg/d, Ziel-Talspiegel 5-8ng/ml, sowie MMF, Azathioprin und Cyclophosphamid können für die Therapie der Autoimmunzytopenie erwogen werden.	0	3	[94]
10.11.	Eine Behandlung der komplexen Autoimmunzytopenie kann in späteren Therapielinien mit dem CD52-Antikörper Alemtuzumab durchgeführt oder mit RCD, RCVP oder R-CHOP erwogen werden.	0	2a-4	[95-98] [82]
10.12.	Eine Splenektomie kann bei Patienten mit Steroid-refraktärer Autoimmunhämolyse bzw. Autoimmunthrombozytopenie erwogen werden, wenn alle anderen vorher genannten Therapieempfehlungen nicht in Frage kommen.	0	3	[99]
10.13.	Purinanaloga als Monotherapie der Autoimmunhämolytischen Anämie und Autoimmunthrombozytopenie sollten vermieden werden.		EK	

Evans-Syndrom

30% der Patienten mit einer Autoimmunthrombozytopenie weisen simultan eine AIHA auf; dieses bezeichnet man als Evans-Syndrom.

Ebenso wie bei einer alleinigen Autoimmunanämie oder -thrombozytopenie sollten zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen die oben aufgeführten diagnostischen Schritte mit angebrachter Sorgfalt durchgeführt werden. Die Therapie erfolgt analog.

Pure red cell anemia (PRCA)

Bei der PRCA handelt sich um eine isolierte Anämie durch eine komplette oder nahezu komplette Beendigung der Produktion roter Blutzellen im Rahmen autoimmuner Prozesse (Erythroblastopenie). Da rote Blutzellen normalerweise 120 Tage überleben, entwickelt sich die Anämie langsam, so dass die Patienten häufig klinisch über längere Zeit adaptiert sind.

Eine PRCA kann in jedem Stadium der Erkrankung auftreten und den Verlauf der Grunderkrankung negativ beeinflussen. Die PRCA ist selten und betrifft < 1-6 % der Patienten [100].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.14.	Die Diagnose einer PRCA sollte bei jedem CLL-Patienten mit Anämie und Retikulozytopenie erwogen werden.		EK	
10.15.	Um bei Patienten mit einer CLL und gleichzeitig vorliegender Anämie die Diagnose einer PRCA stellen zu können soll eine sorgfältige Diagnostik durchgeführt werden, um mögliche Differentialdiagnosen, die einer anderen Behandlung bedürften, auszuschließen.		EK	
10.16.	Bei alleinigem Auftreten einer CLL-assoziierten PRCA ohne sonstige Symptome einer behandlungsbedürftigen CLL sollte zunächst eine Therapie mit Prednisolon (1 mg / kg / Tag) durchgeführt werden.	B	4	[101, 102]
10.17.	Cyclosporin A kann zur Therapie der CLL-assoziierten PRCA eingesetzt werden.	0	4	[101, 103].
10.18.	Cyclophosphamid, Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), Rituximab, Alemtuzumab, intravenöse Immunglobuline oder Kombinationen dieser Medikamente können zur Therapie der CLL-assoziierten PRCA erwogen werden.		EK	
10.19.	Purinanaloga als Monotherapie der PRCA sollten vermieden werden.		EK	

Therapie einer Zytopenie unter aktiver CLL

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.20.	Liegt eine behandlungsbedürftige Autoimmunzytopenie vor, soll die Behandlung der zugrundeliegenden CLL erfolgen.		EK	
10.21.	Die Kombination aus Bendamustin und Rituximab (BR) und anderer Chemoimmuntherapien kann zur Behandlung einer Zytopenie bei behandlungsbedürftiger CLL eingesetzt werden.	0	3b	[104]

11. Supportivtherapie und palliative Maßnahmen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.1.	Bei ausgewählten CLL-Patienten mit vorausgegangenen bakteriellen lebensbedrohlichen Infektionen und einem IgG-Wert im Serum von kleiner 3 g/l sollte eine prophylaktische intravenöse Immunglobulin-Gabe erfolgen. Die Dosierung richtet sich nach Wirksamkeit und gemessenen IgG-Spiegeln und sollte nicht weniger als 250 mg/kg betragen, die Applikation sollte alle 3-4 Wochen erfolgen.	B	n.a.*	[105]
11.2.	Substanzspezifische Hinweise zur obligaten medikamentösen Prophylaxe (z.B. Idelalisib, Alemtuzumab) sollen sorgfältig eingehalten werden		EK	
11.3.	Die durchflusszytometrische Quantifizierung der Helferzellen (CD4-Messung) nach Therapie mit Substanzen mit hoher Lymphopenierate kann zur Einschätzung der Länge der prophylaktischen Therapie eingesetzt werden.		EK	
11.4.	Ein individuell angepasstes, regelmäßiges körperliches Training für Patienten mit hämatologisch malignen Erkrankungen beeinflusst hinsichtlich Lebensqualität und Fatigue mit sehr großer Wahrscheinlichkeit die spezifische onkologische Therapie günstig. Vor dem Hintergrund, dass die CLL eine Erkrankung häufig älterer Menschen ist, bei denen Immobilität rasch zu Muskelabbau führen kann, sollte eine entsprechende Empfehlung an diese Patienten erfolgen.	B	n.a.*	[106]
11.5.	Die ärztliche Beratung zum Thema Komplementärmedizin sollte das Interesse des Patienten zu diesem Thema gezielt abfragen.		EK	
11.6.	Der behandelnde Arzt soll gezielt nach jeglicher Begleitmedikation (inkl. rezeptfreie Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel) und nach dem Ernährungsverhalten fragen.		EK	
11.7.	Von alternativmedizinischen Ansätzen soll wegen fehlender Evidenz für einen Nutzen abgeraten werden		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.8.	Der therapeutische Nutzen von z. B. Nahrungsergänzungsmitteln, Immunstimulantien, Phytotherapeutika, Traditionelle Chinesische Medizin, Homöopathie, Hypnose, Visualisierungen, Akupunktur oder „Healing Touch“ ist nicht erwiesen.		EK	
11.9.	Insbesondere wegen der immunmodulatorischen Wirkung und der damit unzureichenden Abschätzbarkeit der Risiken soll eine Misteltherapie (<i>Viscum album</i>) bei Patienten mit CLL nicht durchgeführt werden.		EK	
11.10.	Während einer Chemo- oder Strahlentherapie sollte eine ausgewogene Ernährung (Vitamine und Spurenelemente, Aminosäuren, Fettsäuren und sekundäre Pflanzenstoffe) entsprechend dem physiologischen Bedarf und möglichst über die natürliche, ausgewogene Ernährung zugeführt werden. Weder für die Einnahme von zusätzlichen Vitaminen oder Spurenelementen noch für spezielle „Krebsdiäten“ existieren ausreichende Daten, die einen Einsatz rechtfertigen.		EK	
11.11.	Bekannte Mangelzustände (z.B. Vitamin D-Mangel) sollten ausgeglichen werden		EK	
11.12.	Bei Hinweisen auf eine Mangelernährung (regelmäßiges Screening) sollte zunächst eine Ernährungsberatung erfolgen und bei nicht ausreichender oraler Zufuhr ein Versuch mit Supplementen (Trinknahrung, eiweiß- oder kohlenhydrathaltige Pulver) gemacht werden.		EK	
11.13.	Eine Ernährungsberatung zur möglichst natürlichen und ausgewogenen Ernährung zur Vermeidung und Reduktion von Mangelernährung soll angeboten werden.		EK	
11.14.	Der Ernährungsstatus sollte regelmäßig erfasst werden.		EK	
11.15.	Bezogen auf die Lebensqualität sollten systematisch Therapie- und krankheitsassoziierte Symptome erfasst und Lösungen aufgezeigt werden.		EK	
11.16.	Die Einbindung weiterer Professionen, eine psychosoziale oder psychoonkologische sowie geriatrische Beratung und Betreuung kann bei ermitteltem Bedarf behilflich sein bei der Identifikation und Lösung von Problemen.		EK	

Stellenwert von palliativen Maßnahmen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.17.	Alle Patienten mit einer fortgeschrittenen und symptomatischen CLL sollen Zugang zu Informationen über Palliativversorgung haben.		EK	

Palliativversorgung ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art. Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte sei an dieser Stelle auf die allgemeinen Richtlinien hingewiesen, wie sie in der im Mai 2015 erschienenen „S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ [107]. Dort finden sich auch wesentliche Empfehlungen zu Versorgungsstrukturen in der Palliativmedizin mit einem Behandlungspfad für Patienten und Angehörige, da den Angehörigen bei der Betreuung dieser Patientengruppe eine wichtige Rolle zukommt.

Insbesondere bei Patienten mit einer fortgeschrittenen CLL stehen infektionsprophylaktische und -therapeutische Maßnahmen im Vordergrund.

Es sei auch auf die S3-Leitlinien [„Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“](#) [108] und [„Psychoonkologische Diagnostik und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“](#) [31] verwiesen.

12. Zeitplan und Umfang der Nachsorge

12.1. Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.1.	Im ersten Jahr nach einer Chemo-/Chemoimmuntherapie sollen alle Patienten 3-monatlich gesehen werden		EK	
12.2.	Bei Auftreten von Toxizitäten nach einer tumorspezifischen Therapie sollen die Kontrollzeitpunkte individuell angepasst werden.		EK	
12.3.	Unter der Therapie mit Kinaseinhibitoren sollten kontinuierliche Kontrollen zur Detektion des Progresses und von Belastungen und Schwierigkeiten des Patienten bei der der Medikamenteneinnahme durchgeführt werden.		EK	
12.4.	Eine weitere Anpassung der Nachsorgeuntersuchungen sollte anhand des Remissionsstatus, der Konstellation von Prognosefaktoren und in Abstimmung mit den Patientenbedürfnissen erfolgen.		EK	
12.5.	Bei Patienten mit einer klinischen CR insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen von günstigen Prognosefaktoren (mutierter IGHV-Status, keine TP53 Mutation/Deletion, keine del(11q)) können – nach intensiveren dreimonatlichen Kontrollen im ersten Jahr bezüglich möglicher Komplikationen – die Nachsorgeuntersuchungen ab dem 2. Jahr in 6-monatigen Abständen erfolgen.		EK	
12.6.	Patienten, deren Therapieziel aufgrund der Begleiterkrankungen/des Alters lediglich die Krankheitskontrolle ist und die deswegen oder aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens von ungünstigen Prognosefaktoren (unmutierter IGHV-Status, TP53 Mutation/Deletion) nur eine partielle Remission erreicht und damit eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit haben, sollten engmaschiger kontrolliert werden. Hier empfiehlt es sich, die 3-monatigen Abstände beizubehalten.		EK	
12.7.	Für die Nachsorgeuntersuchungen durch den Facharzt sollen zur Detektion eines möglichen Rezidivs Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutbilduntersuchungen mit Differentialblutbild sowie eine Serumchemieuntersuchung durchgeführt werden.		EK	
12.8.	Bei der körperlichen Untersuchung sollte eine Evaluation aller Lymphknotenstationen, sowie von Leber und Milz erfolgen.		EK	
12.9.	Eine regelmäßige bildgebende Untersuchung mit CT/MRT sollte außer bei Vorliegen einer Richter-Transformation nicht erfolgen.		EK	
12.10.	Eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zur Untersuchung von Leber, Milz und abdominellen Lymphknoten kann bei Bedarf eingesetzt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.11.	Eine Untersuchung auf MRD, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Mutationsanalysen (außer vor Beginn einer neuen Therapie) sollte außerhalb von klinischen Studien nicht durchgeführt werden.		EK	
12.12.	Aufgrund des erhöhten Risikos für Sekundärmalignome sollen alle CLL-Patienten die angebotenen, altersentsprechenden Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen.		EK	
12.13.	CLL-Patienten sollen regelmäßige Vorstellungen beim Hausarzt und regelmäßige Selbstuntersuchungen der Haut angeraten werden.		EK	
12.14.	Allen Patienten soll zum Verzicht auf Nikotin geraten werden.		EK	
12.15.	Länger anhaltende Myelosuppressionen (> 8 Wochen) nach FCR Therapie oder auch nach anderen intensiveren Chemoimmuntherapien sollten mittels Knochenmarkpunktion abgeklärt werden.		EK	

Impfstatus und Impfungen

Generell sollten bei allen Patienten bei der Nachsorge der Vakzinierungsstatus erhoben werden. Fehlende Impfungen sollten ergänzt werden. Nach einer Therapie mit Nukleosidanaloga ist der Impfstatus aufzufrischen.

13. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ALLGEMEINZUSTANDSABSCHÄTZUNG DER EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)....	12
TABELLE 2: IMMUNPHÄNOTYPISCHER SCORE DER CLL NACH MATUTES BZW. MOREAU	13
TABELLE 3: KLINISCHE STADIENEINTEILUNG DER CLL NACH BINET (1981)	18
TABELLE 4: KLINISCHE STADIENEINTEILUNG DER CLL NACH RAI (1975)	19
TABELLE 5: INTERNATIONALER CLL-PROGNOSEINDEX (VARIABLEN)	19
TABELLE 6: INTERNATIONALER CLL-PROGNOSEINDEX (RISIKOGRUPPEN)	20
TABELLE 7: SCHWELLENWERTE FÜR DEN KLINISCHEN EINSATZ VALIDIERTER SCREENINGINSTRUMENTE	26
TABELLE 8: UNTERSUCHUNGSMETHODEN UND -INDIKATIONEN ZUR INITIAL- UND VERLAUFSDIAGNOSTIK EINER CLL	27
TABELLE 9: EMA ZULASSUNGSSTATUS AUSGEWÄHLTE MEDIKAMENTE	37
TABELLE 10: BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND ANDERE ORGANISATIONEN	55
TABELLE 11: SCHEMA DER EVIDENZGRADUIERUNG NACH OXFORD (VERSION MÄRZ 2009)	58
TABELLE 12: EVIDENZGRADUIERUNG NACH GRADE (HTTP://WWW.GRADEWORKINGGROUP.ORG)	60
TABELLE 4: SCHEMA DER EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG.....	60
TABELLE 5: KONSENSUSSTÄRKE	61

14. Literatur

1. Hallek, M., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines*. Blood, 2008. **111**(12): p. 5446-56.
2. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
3. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. (Eds.). , *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition*. . International Agency for Research on Cancer (IARC) Lyon 2008.
4. Costa, E.S., et al., *Automated pattern-guided principal component analysis vs expert-based immunophenotypic classification of B-cell chronic lymphoproliferative disorders: a step forward in the standardization of clinical immunophenotyping*. Leukemia, 2010. **24**(11): p. 1927-33.
5. van Dongen, J.J., et al., *EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes*. Leukemia, 2012. **26**(9): p. 1908-75.
6. Matutes, E., et al., *The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL*. Leukemia, 1994. **8**(10): p. 1640-5.
7. Moreau, E.J., et al., *Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b)*. Am J Clin Pathol, 1997. **108**(4): p. 378-82.
8. Shanafelt, T.D., et al., *Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management*. Leukemia, 2010. **24**(3): p. 512-20.
9. Crespo, M., et al., *ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2003. **348**(18): p. 1764-75.
10. Damle, R.N., et al., *Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1999. **94**(6): p. 1840-7.
11. (NCCN), N.C.C.N., *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas (Version 3.2014)* http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.
12. Parikh, S.A. and T.D. Shanafelt, *Prognostic factors and risk stratification in chronic lymphocytic leukemia*. Semin Oncol, 2016. **43**(2): p. 233-40.
13. Haferlach, C. and U. Bacher, *Cytogenetic methods in chronic lymphocytic leukemia*. Methods Mol Biol, 2011. **730**: p. 119-30.
14. Sanger, F. and A.R. Coulson, *A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase*. J Mol Biol, 1975. **94**(3): p. 441-8.
15. Hamblin, T.J., et al., *Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1999. **94**(6): p. 1848-54.
16. Gruber, M. and C.J. Wu, *Evolving understanding of the CLL genome*. Semin Hematol, 2014. **51**(3): p. 177-87.
17. van Dongen, J.J., et al., *Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936*. Leukemia, 2003. **17**(12): p. 2257-317.
18. Goldin, L.R., et al., *Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia*. Haematologica, 2009. **94**(5): p. 647-53.
19. Speedy, H.E., et al., *A genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia*. Nat Genet, 2014. **46**(1): p. 56-60.
20. Di Bernardo, M.C., et al., *A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia*. Nat Genet, 2008. **40**(10): p. 1204-10.
21. Crowther-Swanepoel, D., et al., *Common variants at 2q37.3, 8q24.21, 15q21.3 and 16q24.1 influence chronic lymphocytic leukemia risk*. Nat Genet, 2010. **42**(2): p. 132-6.
22. Slager, S.L., et al., *Common variation at 6p21.31 (BAK1) influences the risk of chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2012. **120**(4): p. 843-6.
23. Berndt, S.I., et al., *Meta-analysis of genome-wide association studies discovers multiple loci for chronic lymphocytic leukemia*. Nat Commun, 2016. **7**: p. 10933.
24. Falchi, L., et al., *Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia*. Blood, 2014. **123**(18): p. 2783-90.
25. Papajik, T., et al., *2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation*. Leuk Lymphoma, 2014. **55**(2): p. 314-9.
26. Binet, J.L., et al., *A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis*. Cancer, 1981. **48**(1): p. 198-206.

27. Rai, K.R., Sawitsky, A., Cronkite, E.P., Chanana, A.D., Levy, R.N., Pasternack, B.S., *Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219-234. Blood, 2016. 128(17): p. 2109.*
28. Rai, K.R., *A critical analysis of staging in CLL.* In Gale RP, Rai KR (Eds): *Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Progress and Future Directions.* New York: Alan R. Liss 1987.
29. Byrd, J.C., et al., *Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia.* N Engl J Med, 2016. **374(4):** p. 323-32.
30. Institute of Medicine (US) Committee on Psychosocial Services to Cancer Patients/Families in a Community Setting, A.N., Page AEK, editors, *Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs.* National Academies Press (US), Washington (DC), 2008.
31. AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) *S3-Leitlinie, Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, AWMF-Registernummer: 032/051OL (Stand: Januar 2014).* 2014.
32. Kusch, M., Labouvie, H., Hein-Nau, B., Schwarzkamp, U., Wolf, J., Hallek, M., *Integrierte Psychoonkologie am Centrum für Integrierte Onkologie Köln Bonn.* Dtsch Med Wochenschr, 2014 Nov. **139(46):** p. 2357-60.
33. Kusch, M., Labouvie, H., Hein-Nau, B., *Klinische Psychoonkologie.* Springer, Heidelberg, 2013.
34. Pirl, W.F., et al., *Recommendations for the implementation of distress screening programs in cancer centers: report from the American Psychosocial Oncology Society (APOS), Association of Oncology Social Work (AOSW), and Oncology Nursing Society (ONS) joint task force.* Cancer, 2014. **120(19):** p. 2946-54.
35. Andersen, B.L., et al., *Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation.* J Clin Oncol, 2014. **32(15):** p. 1605-19.
36. Donovan, K.A., et al., *Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science.* Psychooncology, 2014. **23(3):** p. 241-50.
37. Herrmann, C., Buss, U., Snaith, R.P., *HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Testdokumentation und Handanweisung.* Huber, Bern, 1993.
38. Hallek, M., et al., *Addition of Rituximab to Fludarabine and Cyclophosphamide in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: a Randomised, Open-label, Phase III Trial.* Lancet, 2010. **376:** p. 1164-1174.
39. Fischer, K., et al., *Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial.* Blood, 2016. **127(2):** p. 208-15.
40. Goede, V., et al., *Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions.* N Engl J Med, 2014. **370(12):** p. 1101-10.
41. Goede, V., et al., *Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study.* Leukemia, 2015. **29:** p. 1602-4.
42. Hillmen, P., et al., *Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial.* Lancet, 2015. **385(9980):** p. 1873-83.
43. Geisler, C.H., et al., *Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL.* Blood, 2014. **123(21):** p. 3255-62.
44. Bauer, K., et al., *Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **11:** p. CD008079.
45. Skoetz, N., et al., *Alemtuzumab for patients with chronic lymphocytic leukaemia.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **2(2):** p. CD008078.
46. Burger, J.A., et al., *Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study.* Lancet Oncol, 2014. **15(10):** p. 1090-9.
47. Byrd, J.C., et al., *Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib.* Blood, 2015. **125:** p. 2497-506.
48. O'Brien, S., et al., *Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study.* Lancet Oncol, 2016. **17(10):** p. 1409-1418.
49. Burger, J.A., et al., *Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia.* N Engl J Med, 2015. **373(25):** p. 2425-37.
50. Eichhorst, B., et al., *First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial.* Lancet Oncol, 2016.
51. Michallet, A.-S., et al., *Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: Primary results from the randomised phase IIIb MABLE study.* Leukemia and Lymphoma, 2015. **Volume 56(Supplement 1):** p. Abstract 88.

52. Wierda, W.G., et al., *Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2007. **109**(11): p. 4679-85.
53. Haferlach, C., et al., *Toward a comprehensive prognostic scoring system in chronic lymphocytic leukemia based on a combination of genetic parameters*. Genes Chromosomes Cancer, 2010. **49**(9): p. 851-9.
54. Pflug, N., et al., *Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2014. **124**(1): p. 49-62.
55. International, C.L.L.I.P.I.w.g., *An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data*. Lancet Oncol, 2016. **17**(6): p. 779-90.
56. Kleeberg, U.R., et al., *Bendamustin-Rituximab Combination Is a Safe and Effective, Ambulatory Treatment for Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Retrospective Real-world Analysis by Age from a German Registry and Review of the Literature*. Anticancer Res, 2016. **36**(6): p. 2827-38.
57. Dighiero, G., et al., *Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia*. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med, 1998. **338**(21): p. 1506-14.
58. Montserrat, E., et al., *Chronic lymphocytic leukemia treatment: An interim report of PETHEMA trials*. Leuk Lymphoma, 1991. **5**: p. 89-92.
59. Shustik, C., et al., *Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation*. Hematol Oncol, 1988. **6**(1): p. 7-12.
60. Bergmann M, B.R., Eichhorst B, Bühler A, Fischer N, Eckart M, Vehling-Kaiser U, Jäger U, Hopfinger G, Wendtner CM, Fischer K, Emmerich B, Döhner H, Hallek M and Stilgenbauer S, *Overall Survival In Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Treatment Indication Due To Disease Progression: Follow-Up Data Of The CLL1 Trial Of The German CLL Study Group (GCLLSG)* Blood, 2013. **122**: p. Abstract 4127.
61. Schweighofer, C., et al., *Early Versus Deferred Treatment With Combined Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) Improves Event-Free Survival In Patients With High-Risk Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia – First Results Of a Randomized German-French Cooperative Phase III Trial*. Blood, 2013. **122**: p. Abstract 524.
62. Byrd, J.C., et al., *Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia*. N Engl J Med, 2014. **371**: p. 213-223.
63. Roberts, A.W., et al., *Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia*. N Engl J Med, 2015.
64. Stilgenbauer, S., et al., *Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study*. Lancet Oncol, 2016.
65. Furman, R.R., et al., *Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2014. **370**(11): p. 997-1007.
66. Tsimberidou, A.M. and M.J. Keating, *Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies*. Cancer, 2005. **103**(2): p. 216-28.
67. Tsimberidou, A.M. and M.J. Keating, *Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia*. Semin Oncol, 2006. **33**(2): p. 250-6.
68. Yee, K.W., S.M. O'Brien, and F.J. Giles, *Richter's syndrome: biology and therapy*. Cancer J, 2005. **11**(3): p. 161-74.
69. Vitale, C. and A. Ferrajoli, *Richter Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia*. Curr Hematol Malig Rep, 2016. **11**(1): p. 43-51.
70. Jamroziak, K., et al., *Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia: updates on biology, clinical features and therapy*. Leuk Lymphoma, 2015. **56**(7): p. 1949-58.
71. Hossfeld, D.K., E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (eds). *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Annals of Oncology, 2002. **13**(3): p. 490-491.
72. Rossi, D., *Richter's syndrome: Novel and promising therapeutic alternatives*. Best Pract Res Clin Haematol, 2016. **29**(1): p. 30-39.
73. Bockorny, B., I. Codreanu, and C.A. Dasanu, *Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature*. Br J Haematol, 2012. **156**(1): p. 50-66.
74. Brecher, M. and P.M. Banks, *Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome. Report of eight cases*. Am J Clin Pathol, 1990. **93**(3): p. 333-9.
75. Mao, Z., et al., *IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(10): p. 1605-14.
76. Ohno, T., et al., *Origin of the Hodgkin/Reed-Sternberg cells in chronic lymphocytic leukemia with "Hodgkin's transformation"*. Blood, 1998. **91**(5): p. 1757-61.

77. Richter, M.N., *Generalized Reticular Cell Sarcoma of Lymph Nodes Associated with Lymphatic Leukemia*. Am J Pathol, 1928. 4(4): p. 285-292 7.
78. Lortholary, P., et al., [*Chronic Lymphoid Leukemia Secondarily Associated with a Malignant Reticulopathy: Richter's Syndrome*]. Nouv Rev Fr Hematol, 1964. 4: p. 621-44.
79. Stein, H., E. Kaiserling, and K. Lennert, *Evidence for B-cell origin of reticulum cell sarcoma*. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 1974. 364(1): p. 51-67.
80. Parikh, S.A., et al., *Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients*. Br J Haematol, 2013. 162(6): p. 774-82.
81. Tadmor, T., et al., *Richter's transformation to diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study reporting clinical data, outcome, and the benefit of adding rituximab to chemotherapy, from the Israeli CLL Study Group*. Am J Hematol, 2014. 89(11): p. E218-22.
82. Langerbeins, P., et al., *Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation*. Am J Hematol, 2014. 89(12): p. E239-43.
83. Tsimberidou, A.M., et al., *Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Oncol, 2008. 26(2): p. 196-203.
84. Tsimberidou, A.M., et al., *Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2013. 13(5): p. 568-74.
85. Dabaja, B.S., et al., *Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin (daunoXome), and dexamethasone (hyperCVXD) regimen in Richter's syndrome*. Leuk Lymphoma, 2001. 42(3): p. 329-37.
86. Tsimberidou, A.M., et al., *Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia*. Cancer, 2003. 97(7): p. 1711-20.
87. Cwynarski, K., et al., *Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. J Clin Oncol, 2012. 30(18): p. 2211-7.
88. Tsimberidou, A.M., et al., *Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation*. J Clin Oncol, 2006. 24(15): p. 2343-51.
89. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W., *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. 2008.
90. Kipps, T.J. and D.A. Carson, *Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases*. Blood, 1993. 81(10): p. 2475-87.
91. Zenz, T., et al., *From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia*. Nat Rev Cancer, 2010. 10(1): p. 37-50.
92. O'Brien, S., A. del Giglio, and M. Keating, *Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1995. 85(2): p. 307-18.
93. D'Arena, G., et al., *Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia*. American Journal of Hematology, 2006. 81(8): p. 598-602.
94. Cortes, J., et al., *Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia*. Cancer, 2001. 92(8): p. 2016-22.
95. Cheung, W.W., et al., *Alemtuzumab induced complete remission of autoimmune hemolytic anemia refractory to corticosteroids, splenectomy and rituximab*. Haematologica, 2006. 91(5 Suppl): p. ECR13.
96. Borthakur, G., et al., *Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors*. Br J Haematol, 2007. 136(6): p. 800-5.
97. Kaufman, M., et al., *A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia*. Leuk Lymphoma, 2009. 50(6): p. 892-9.
98. Bowen, D.A., et al., *Treatment of autoimmune cytopenia complicating progressive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone*. Leukemia & Lymphoma, 2010. 51(4): p. 620-7.
99. Neal, T.F., Jr., et al., *Splenectomy in advanced chronic lymphocytic leukemia: a single institution experience with 50 patients*. Am J Med, 1992. 93(4): p. 435-40.

100. Rogers, K.A. and J.A. Woyach, *Secondary autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia*. *Semin Oncol*, 2016. **43**(2): p. 300-10.
101. Sawada, K., N. Fujishima, and M. Hirokawa, *Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment*. *Br J Haematol*, 2008. **142**(4): p. 505-14.
102. D'Arena, G. and N. Cascavilla, *Chronic lymphocytic leukemia-associated pure red cell aplasia*. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2009. **22**(2): p. 279-86.
103. Aviv, A., E. Chubar, and M. Bennett, *Successful treatment of pure red cell aplasia secondary to chronic lymphocytic leukemia using cyclosporine A*. *Israel Medical Association Journal: Imaj*, 2014. **16**(1): p. 63-5.
104. Quinquenel, A., et al., *Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS)*. *American Journal of Hematology*, 2015. **90**(3): p. 204-7.
105. Raanani, P., et al., *Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4): p. Cd006501.
106. Bergenthal, N., et al., *Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. **11**: p. CD009075.
107. AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) *S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung*, AWMF-Registernummer: 128/001OL (Stand: Mai 2015) 2015.
108. AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patienten*, AWMF-Registernummer: 032/054OL (Stand: November 2016). 2016.
109. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].

15. Anlagen

15.1. Beteiligte Fachgesellschaften und Personen

Federführende Fachgesellschaft bei der Leitlinienerstellung ist die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO; Mandatsträger: Prof. Dr. med. Michael Hallek). Herausgeber der Leitlinie ist das Leitlinienprogramm Onkologie. Jede beteiligte Fachgesellschaft hat einen Mandatsträger benannt, der schriftlich vom jeweiligen Vorstand bestätigt wurde.

In Tabelle 10 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten Fachgesellschaften und andere Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Tabelle 10: Beteiligte Fachgesellschaften und andere Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Prof. Dr. med. P. La Rosée
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Dr. med. J.-U. Ruffer, D. Lang
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. med. K. Herfarth, Prof. Dr. med. H.T. Eich
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	Prof. Dr. med. H. Link, Prof. Dr. med. K. Jordan
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	PD Dr. med. S. Fetscher
Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO)	Prof. Dr. med. W. Knauf (zurückgetreten), Dr. med. H. Schulz
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.	Prof. Dr. med. F. Fend, Prof. Dr. med. A. Rosenwald
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAGKBT)	Prof. Dr. med. P. Dreger
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	PD Dr. med. V. Goede, Prof. Dr. med. R. J. Schulz
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. med. M. Hallek, PD. Dr. med. B. Eichhorst, Prof. Dr. med. K.-A. Kreuzer, Prof. Dr. med. C. M. Wendtner
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. med. C. Haferlach

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. med. W. Knauf (zurückgetreten), Prof. Dr. med. S. Stilgenbauer
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. med. K. Herrmann, Prof. A.K. Buck
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	PD Dr. med. T. Neuhaus (Mitarbeit bis 06/2014), Dr. I. Strohscheer
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. med. F. Fend, Prof. Dr. med. A. Rosenwald
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. med. H.T. Eich, Prof. Dr. med. K. Herfarth
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. med. C. Dietrich, Dr. H. P. Weskott
Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH)	Dr. med. U. Holtkamp, R. Göbel, R. Rambach
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. med. G. Antoch
Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. med. S. Schneider, Dr. med. V. Haselmann
Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID)	Prof. Dr. med. A. Katalinic
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. med. C. Dietrich
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	K. Paradies

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Beteiligte Fachexperten ohne Mandat (kein Stimmrecht bei der Konsentierung der Empfehlungen)	Dr. med. J. Bahlo, PD Dr. med. S. Böttcher, PD Dr. med. G. Chakurakal, Dr. med. P. Cramer, Dipl.-Psych. B. Hein-Nau, Dr. med. C. Herling, Dr. med. M. Herling, Dr. med. M. Horneber, Prof. Dr. med. K. Hübel, Prof. Dr. med. J. Hübner, PD Dr. med. M. Kusch, Dr. med. P. Langerbeins, Dr. med. C. Maurer, Dr. med. N. Pflug, U. Ritterbusch, Prof. Dr. med. J. Schetelig, Dr. med. J. von Tresckow

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrums Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

Durch die eingebundenen Personen waren zudem die Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG) und das Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML) an der Leitlinienerstellung beteiligt.

Außerdem wurde die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin angeschrieben. Diese hat auf die Anfrage jedoch nicht reagiert und keine Vertreter benannt.

Ebenfalls angeschrieben wurde das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Der mandatierte Vertreter ist im Laufe des Projekts in den Ruhestand getreten.

15.2. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das Tabelle 11 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Tabelle 11: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

15.2.1. Evidenzbewertung nach GRADE

Ausgehend von der Evidenzklassifikation nach Oxford erfolgte eine Graduierung der Evidenzqualität mit dem GRADE-System.

Dazu wurden zunächst die Endpunkte für die einzelnen Fragestellungen im Rahmen einer Online-Umfrage priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patientenrelevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils (also endpunktspezifisch) die Qualität mittels des GRADE-Systems ermittelt wird. Dieses System sieht eine strukturierte und transparente Ab- und Aufwertung des Evidenzgrads in Abhängigkeit von maßgeblichen Faktoren für die Ergebnissicherheit eines Effektschätzers.

Zur Abwertung des Evidenzgrades führten folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika:

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist

Folgendes Charakteristikum führte zur Aufwertung der Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers

- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung oder ein sehr ausgeprägter Effekt

Ab- und Aufwertungen der Evidenzgrade sind in den GRADE-Tabellen im Leitlinienreport dargestellt (dort mit +/- Symbolik). Das GRADE-System sieht ein vierstufiges Schema der Evidenzqualität vor (siehe Tabelle 12), dass in den Empfehlungskästen bei allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen jeweils endpunktbezogen angegeben wird.

Tabelle 12: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Qualität de Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

15.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Empfehlungen und Statements die Qualität der Evidenz nach GRADE sowie bei Empfehlungen die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 13), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht dem AWMF-Regelwerk folgend eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [109], die durch AWMF-zertifizierte Leitlinienberater moderiert wurden. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 14 den Empfehlungen und Statements zugeordnet.

Tabelle 13: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 14: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

15.2.3. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für die Graduierung der Expertenkonsens wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 13.

15.2.4. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Leitlinie wird finanziell ausschließlich im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert. Insbesondere die Projektkoordination, die Evidenzsuche und -aufbereitung, sowie anfallende Reisekosten sind über diese Finanzierung abgedeckt.

Potentielle Interessenkonflikte aller an der Leitlinie Beteiligten (Kordinator, Mandatsträger, Steuergruppenmitglieder, Autoren) wurden schriftlich abgefragt und dokumentiert und sind im Leitlinienreport tabellarisch dargestellt. Die Erklärung, inwiefern durch die jeweiligen Interessenskonflikte die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, erfolgte im Rahmen einer Selbsteinschätzung der Experten. Es wurden keine Experten aufgrund eines gravierenden Interessenkonflikts von der Erstellung dieser Leitlinie ausgeschlossen.

Die mögliche unangemessene Beeinflussung durch Interessenskonflikte wurde dadurch reduziert, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch Methodikerinnen der Evidence Based Oncology erfolgte, die sämtlich keine Interessenkonflikte aufweisen. Die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung der Leitlinie bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen und unangemessener Einflussnahme.

Bei der Abstimmung der Empfehlungen bestand für die stimmberechtigten Mandatsträger die Möglichkeit der Enthaltung aufgrund eines Interessenkonflikts. Für maximale Transparenz wurde bei Empfehlungen, zu denen mindestens einer der Mandatsträger einen Sachverhalt offenlegte, der als Indiz für einen bedeutsamen Interessenkonflikt angesehen werden kann (z. B. Mitglied eines Advisory Boards zu einem Medikament, das in der Empfehlung adressiert wird, Aktienbesitz, Inhaber eines Patentes oder Drittmittelzuwendung über 50.000 €) doppelte Abstimmungen durchgeführt: einmal mit allen Mandatsträgern, ein weiteres Mal enthielten sich die Mandatsträger, die einen Interessenkonflikt angegeben hatten. Letzteres war das im Vorfeld als verbindliche anzusehende Ergebnis.

Bei keiner Abstimmung zeigten sich Differenzen zwischen den beiden Auswertungen.

* Nicht anwendbar: Die Qualität der Evidenz wurde mit GRADE-Systematik bewertet. Eine Darstellung der Ergebnisse war in einer Spalte nicht möglich. Für die Bewertung der Qualität der Evidenz wird auf die Langversion verwiesen.